# Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie

KLAUS BERNHAUER

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0007

Aus der Nervenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. M. Kaess

# Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus Bernhauer
aus
Mährisch Neustadt

1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Frick

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Kaess

Dekan: Prof. Dr. med. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 9.7.1968

UNIV. LEIDEN BIBL.

# INHALTSVERZEICHNIS


| | Seite |
|---|---|
| Einleitung | 1 |
| Allgemeiner Teil | 2 |
| A. Blutgerinnung | 2 |
| B. Thrombogenese | 10 |
| C. Antikoagulantien-Therapie | 13 |
| I. Heparine und Heparinoide | 14 |
| II. Cumarin- und Indandion-Derivate | 15 |
| III. Salze der seltenen Erden | 22 |
| IV. Fibrinolytika | 22 |
| V. Indikationen der Antikoagulantien-Therapie | 22 |
| VI. Kontraindikationen der Antikoagulantien-Therapie | 24 |
| VII. Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Antikoagulantien | 25 |
| D. Überwachung der Antikoagulantien-Therapie | 34 |
| E. Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie | 43 |
| I. Blutungskomplikationen | 43 |
| 1. Blutungen bei der Therapie mit Heparin und Heparinoiden | 45 |
| 2. Blutungen bei der Therapie mit Cumarin- und Indandion-Derivaten | 46 |
| 3. Blutungen bei der therapeutischen Fibrinolyse | 65 |
| II. Nebenwirkungen | 66 |
| III. Erneute thromboembolische Komplikationen | 70 |
| Spezieller Teil: Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie | 73 |
| A. Intrakranielle Blutungen | 73 |
| I. Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie | 73 |
| II. Fälle aus der Literatur und eigene Fälle | 87 |

Seite

III. Zusammenfassende Darstellungen - Ergebnisse 146

IV. Diskussion 167

B. Intraspinale Blutungen 181

I. Fälle aus der Literatur 181

II. Zusammenfassende Darstellungen und Diskussion 202

C. Blutungen an peripheren Nerven 209

I. Häufigkeit von Blutungen an peripheren Nerven bei Antikoagulantien-Therapie 209

II. Fälle aus der Literatur und eigene Fälle 209

III. Diskussion 217

Zusammenfassung 226

Literaturverzeichnis 232

# E I N L E I T U N G

Die Antikoagulantien haben sich mit zunehmender Erfahrung bei der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen als sehr segensreich erwiesen. Doch kommt es gelegentlich während der Antikoagulantien-Therapie immer wieder zu Zwischenfällen, in erster Linie zu Blutungen. Da die Antikoagulantien eine Hypokoagulabilität bewirken, muß ihre Wirkung regelmäßig überwacht werden, um eine Blutung zu verhindern und um andererseits einen sicheren Schutz vor thromboembolischen Ereignissen - das Ziel der Therapie - zu gewährleisten.

In diesem Rahmen interessieren die Blutungen, die zu neurologischen Komplikationen führten, also intrakranielle und intraspinale Blutungen sowie Blutungen an peripheren Nerven. Solche Fälle werden in der Literatur beschrieben. In der Nervenklinik der Universität München wurden im Rahmen einer Antikoagulantien-Therapie zwei Subarachnoidalblutungen, drei subdurale Hämatome und zwei Blutungen an peripheren Nerven beobachtet. Eine Zusammenstellung und Besprechung aller dieser Fälle erscheint gerechtfertigt, da die betreffenden Krankheitsbilder in den einschlägigen Hand- und Lehrbüchern unter dem Gesichtspunkt der für Klinik und Praxis so bedeutungsvoll gewordenen Antikoagulantien-Therapie nicht abgehandelt werden.

# A L L G E M E I N E R  T E I L

## A. BLUTGERINNUNG

Nach Morawitz (121) verläuft die Gerinnung in zwei Phasen: In der e r s t e n P h a s e entsteht unter der Einwirkung der Thrombokinase (Thromboplastin) und von Kalzium-Ionen aus Prothrombin das Thrombin, das in der z w e i t e n P h a s e das Fibrinogen in Fibrin umwandelt.

Wenn diese "klassische" Gerinnungstheorie in ihren Grundzügen auch heute noch gültig ist, so läuft doch der Gerinnungsvorgang als eine komplizierte Kettenreaktion ab; diese kommt durch das Zusammenwirken verschiedener Gerinnungsfaktoren zustande.

### I. Plasmatische Gerinnungsfaktoren

Vor allem den Klinikern ist das Verdienst für die Erkenntnis der Kompliziertheit des Gerinnungsvorganges zuzuerkennen. Immer wieder wurden neue hereditäre hämorrhagische Diathesen (Koagulopathien) entdeckt, die durch den Mangel der bisher bekannten plasmatischen Gerinnungsfaktoren nicht erklärt werden konnten und die daher zur Annahme eines neuen Faktors führten; bis heute sind 13 plasmatische gerinnungsfördernde Faktoren bekannt (Tabelle 1).

Die häufigste vererbte Koagulopathie ist die Hämophilie, bei der entweder der Faktor VIII (Hämophilie A) oder der Faktor IX (Hämophilie B) fehlt.

Für die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X in der Leber ist das Vitamin K erforderlich. Bei Vitamin-K-Mangel sind diese Faktoren daher reduziert. Auch die Cumarin- und Indandion-Derivate bewirken als Antagonisten des Vitamin K ein Absinken der Faktoren II, VII, IX und X im Blut.

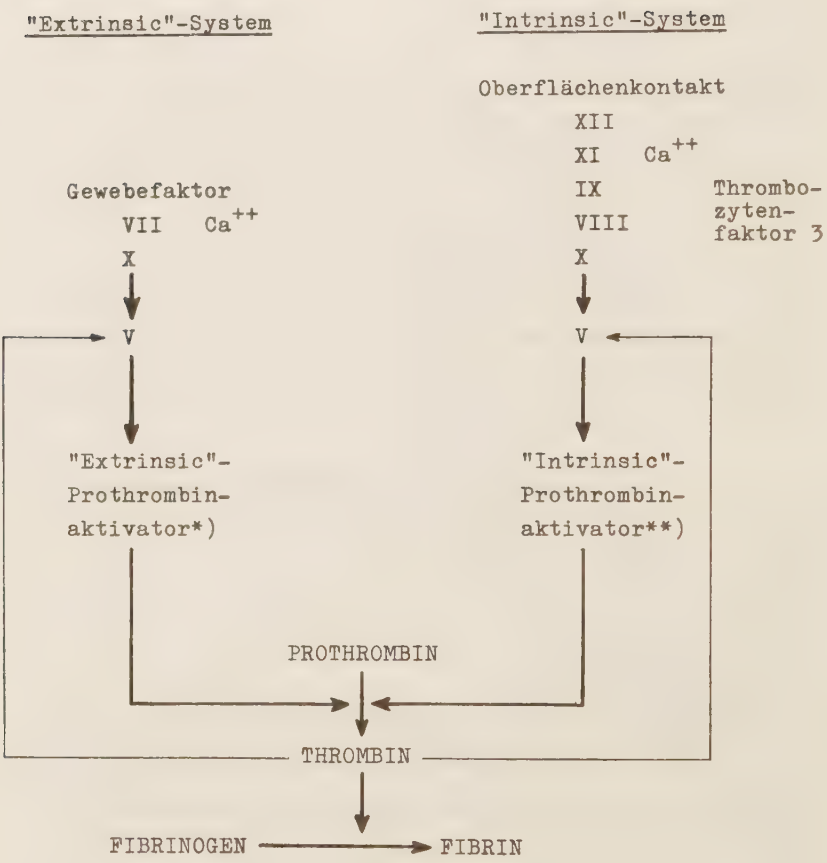
Tabelle 1: Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren; nach (82) und (199)

| Faktor | Synonyma |
|---|---|
| I | Fibrinogen |
| II | Prothrombin |
| III | (Gewebs-)Thromboplastin, (Gewebs-)Thrombokinase |
| IV | Kalzium |
| V | Ac-Globulin (Accelerator-Globulin), labiler Faktor, Proaccelerin (Faktor VI = Accelerin) |
| VII | Proconvertin, SPCA (Serum Prothrombin Conversion Accelerator) |
| VIII | Antihämophiler Faktor (AHF) |
| IX | PTC (Plasma Thromboplastin Component), Christmas-Faktor |
| X | Stuart-Prower-Faktor |
| XI | PTA (Plasma Thromboplastin Antecedent), Rosenthal-Faktor |
| XII | Hageman-Faktor |
| XIII | FSF (Fibrin Stabilising Factor) |

## II. Gerinnungsablauf

Die Aktivierung des Prothrombins zum Thrombin kann auf zwei verschiedene Arten erfolgen (186): entweder durch einen "Extrinsic"- oder durch einen "Intrinsic"-Prothrombinaktivator. Beide Prothrombinaktivatoren müssen ihrerseits erst in der sogenannten V o r p h a s e der Blutgerinnung aktiviert werden. Die wahrscheinliche Reihenfolge, in der sich die verschiedenen Gerinnungsfaktoren an der Aktivierung der beiden Prothrombinaktivatoren beteiligen, ist in dem Gerinnungsschema in Abbildung 1 dargestellt. In diesem Schema, das die Ansichten mehrerer Autoren zu koordinieren versucht, sind Intermediärprodukte weggelassen, da ihre Anzahl nicht genau bekannt und die Kenntnis ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften unvollständig ist (136).

Abbildung 1: Schema der Blutgerinnung;
nach (136), abgeändert




*) "Extrinsic"-(Gewebs-)Thromboplastin,
"Extrinsic"-Prothrombinase

**) "Intrinsic"-(Blut-)Thromboplastin,
"Intrinsic"-Prothrombinase

Das Primum movens für die Auslösung der Blutgerinnung im "Intrinsic"-System ist in der Kontaktaktivierung des Faktors XII durch der Gefäßintima unähnliche Oberflächen zu suchen (147). Der aktivierte Faktor XII aktiviert seinerseits den Faktor XI (146). An diese Reaktion schließt sich die Aktivierung des Faktors IX an; Kalzium-Ionen sind hierzu zwar nicht erforderlich, beschleunigen jedoch den Vorgang (157). Die Aktivierung des Faktors IX hat die Aktivierung der Faktoren VIII und X zur Folge (30). Zur Aktivierung des Faktors VIII ist außer Kalzium-Ionen ein Phospholipoid erforderlich (30). Ein solches Phospholipoid ist in dem seit langem bekannten Thrombozytenfaktor 3*) enthalten, der ein Lipoproteid mit einem aus verschiedenen Kephalinen (Phosphatiden) bestehenden Lipoidanteil darstellt (32, 37).

Die Gerinnung im "Extrinsic"-System wird durch ein Lipoproteid, den sogenannten Gewebefaktor (Thrombokinase von Morawitz) ausgelöst (32, 37). Der Gewebefaktor wird bei Gefäßläsionen freigesetzt und aktiviert aufeinanderfolgend die Faktoren VII und (in Gegenwart von Kalzium-Ionen) X (94).

Nach Davie und Ratnoff (30) sowie Macfarlane (94) ist der durch den aktiven Faktor X aktivierte Faktor V das Prinzip, das das Prothrombin zu Thrombin aktiviert.

Zu betonen ist die Tatsache, daß die Antikoagulantien vom Cumarin- und Indandion-Typ die Bildung beider Prothrombinaktivatoren hemmen: Durch ihre Wirkung auf die Faktoren VII und X hemmen sie die Bildung des "Extrinsic"-, durch Wirkung auf die Faktoren IX und X die des "Intrinsic"-Prothrombinaktivators. Dies ist von praktischer Bedeutung für die Kontrolle der Wirkung dieser Antikoagulantien.

*) Anmerkung: Die Thrombozyten können mit einer Reihe von Substanzen in den Gerinnungsablauf eingreifen, z.B. mit den Thrombozytenfaktoren 1 (Faktor-V-Wirkung), 2 (fibrinoplastischer Faktor), 3 (Blutthrombokinasebildung) und 4 (Antiheparineffekt) (32).

Die Prothrombinaktivatoren bewirken zunächst die Bildung von Thrombin in kleinen Mengen. Durch diese ersten Thrombinspuren kommt es zu einer Aktivierung des Faktors V (Proaccelerin). Die durch T h r o m b i n aktivierte Form des Faktors V wird als Faktor VI (Accelerin) bezeichnet (30, 37). Accelerin bewirkt seinerseits eine autokatalytische Beschleunigung der weiteren Prothrombin-Thrombin-Umwandlung (32, 37).

Die Thrombinbildung wird als proteolytischer Abbau des Prothrombins gedeutet (197).

Thrombin spaltet als hydrolytisches Enzym (Peptidase) vom Fibrinogen-Molekül 2 Peptide ab, die man als Fibrinopeptide A und B bezeichnet. Nach Abspaltung dieser Peptide polymerisieren die Fibrinmonomere bei Anwesenheit von Kalzium-Ionen zu einem geordneten Netzwerk. Ein Plasmafaktor (L-L-Faktor oder "Fibrin-Stabilizing Factor") bewirkt in einem enzymatischen Prozeß die Ausbildung starker Bindungen zwischen den Fibrin-Molekülen (84).

Die Gerinnungsfaktoren sollen im Blut in inaktiver Form (Proenzym) vorliegen (30, 94). Der Blutgerinnungsmechanismus soll nun nach Macfarlane (94) eine "Kaskade" von Proenzym-Enzym-Umwandlungen darstellen, wobei jedes Enzym (aktivierter Gerinnungsfaktor) das nächste aktiviert, bis das letzte Substrat - Fibrinogen - erreicht ist. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Davie und Ratnoff (30).

In der Diskussion der Ergebnisse von Davie und Ratnoff (30) und Macfarlane (94) stellt Seegers (160) fest, daß einige inaktive Vorstufen von Gerinnungsfaktoren möglicherweise nicht existieren und daß wiederum andere Gerinnungsfaktoren nicht sicher als Enzyme identifiziert sind. Dies gilt beispielsweise für den aktivierten Faktor V, das Prothrombin umwandelnde Prinzip; nach Seegers (160) wurde noch nicht experimentell bewiesen, daß es sich bei diesem Protein um ein Enzym handelt.

Enzymatische Prozesse im Verlauf der Blutgerinnung - sie sind offensichtlich noch nicht vollständig erforscht - kommen vor. Sie sind jedoch für das Verständnis der Wirkungsweise gerinnungshemmender Medikamente von untergeordneter Bedeutung; es ist ausreichend, sich die an den beiden Gerinnungssystemen beteiligten Gerinnungsfaktoren (Abbildung 1) zu vergegenwärtigen.

III. Retraktion

An die Fibrinbildung schließt sich die Retraktion an. Hierbei wird Serum aus dem Blutkuchen ausgepreßt, wodurch sich das Gerinnsel verfestigt.

Lüscher (93) wies in den Thrombozyten eine dem Aktomyosin ähnliche Substanz nach, die wahrscheinlich für die Auslösung der Retraktion verantwortlich ist.

IV. Hemmstoffe der Gerinnung

Ein biologisch so wichtiger und unter Umständen nicht ungefährlicher Vorgang wie die Blutgerinnung ist ohne Gegenregulation nicht denkbar. Es wurden im Blut verschiedene Hemmstoffe nachgewiesen, die sich gegen die hochaktiven Umwandlungsprodukte der Gerinnungsfaktoren (z.B. gegen Thrombin und gegen die Prothrombinaktivatoren) richten (169). Heparin bildet zusammen mit Plasmaeiweißkörpern (sogenannte Cofaktoren) Hemmstoffe (z.B. Antithrombin II, auch Heparinantithrombin oder Thrombininhibitor genannt), die gegen mehrere derartige Umwandlungsprodukte gerichtet sind, so daß der Gerinnungsablauf auf mehreren Stufen blockiert wird.

V. Fibrinolyse

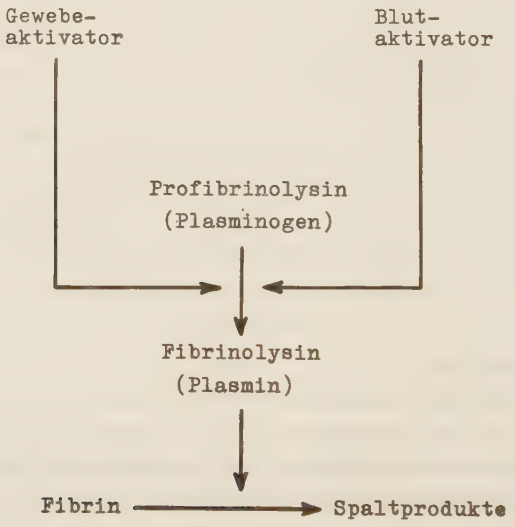
Als Fibrinolyse bezeichnet man den Abbau des Gerinnsels. Obwohl die Funktion des fibrinolytischen Systems der des Gerinnungssystems diametral entgegengesetzt ist, weisen beide Mechanismen auffallende Ähnlichkeit auf (Abbildung 2).

In beiden Systemen wird letztlich ein aktives proteolytisches Enzym (Thrombin bzw. Fibrinolysin) aus einer inaktiven Vorstufe (Prothrombin bzw. Profibrinolysin) gebildet. Die Aktivierung erfolgt in beiden Systemen auf analoge Weise: durch Einwirkung entweder eines Gewebe- oder eines Blutaktivators (82).

Der fibrinolytische Gewebeaktivator spielt vor allem bei der Spontanfibrinolyse (z.B. in der Geburtshilfe, bei Prostatakarzinom, Prostatektomie und bei Leberzirrhose) eine Rolle.

Für die therapeutische Fibrinolyse ist der Blutaktivator von Bedeutung, der aus dem Proaktivator mit Hilfe der Streptokinase (einem Streptokokkenextrakt) gebildet werden kann.

Abbildung 2: Vereinfachtes Schema der Fibrinolyse; nach (82), gering abgeändert



## IV. Latente Gerinnung

Lasch und Roka (86) nehmen im Gefäßsystem einen ständig ablaufenden latenten Gerinnungsvorgang an. Das durch Thrombinspuren in kleinen Mengen gebildete Fibrin schlägt sich an der Gefäßwand nieder. Auf normalem Gefäßendothel wies Roos (152) elektronenoptisch Fibrinmoleküle nach. Man nimmt an, daß das bei der latenten Gerinnung gebildete Fibrin für die Intaktheit der Blutgefäße von Bedeutung ist (32).

Das gebildete Fibrin würde sich schließlich an der Gefäßwand anhäufen, würde es nicht durch das fibrinolytische Enzym gespalten. Mit verfeinerten Methoden konnte im normalen Blut eine geringe fibrinolytische Aktivität nachgewiesen werden (41).

Der physiologische Vorgang der latenten Gerinnung ist der Gleichgewichtszustand zwischen Reaktionen und Gegenreaktionen von gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Systemen. Wird dieser Gleichgewichtszustand gestört, kommt es entweder zu einer verringerten oder zu einer gesteigerten Gerinnungstendenz des Blutes. Die gesteigerte Gerinnungstendenz (Hyperkoagulabilität) kann zur Thrombose führen.

## B. THROMBOGENESE

Die Thrombozyten spielen unter den geformten Blutelementen bei der Thrombenbildung die wichtigste Rolle. Sie haben folgende Funktionen (154): Sie sind am Gerinnungsvorgang beteiligt, sie sind Bausteine der Abscheidungsthromben, sie retrahieren und festigen das Gerinnsel durch chemisch wirksame Stoffe. Das Fibrin hält nach seiner Ausfällung wie ein Netz die geformten Blutelemente zusammen.

Plättchenablagerungen an der Gefäßwand wachsen gewöhnlich zu grauen Gebilden, die mit freiem Auge deutlich sichtbar sind; die Oberfläche erscheint geriffelt. Durch Ablagerung weiterer Blutbestandteile wächst der Thrombus: Beim langsamen Anbau überwiegen die weißen Bestandteile (grauer oder weißer Thrombus, Abscheidungsthrombus), bei schnellerem Anbau die Erythrozyten (roter Thrombus, Gerinnungsthrombus) (154). Bestimmend ist die Zirkulationsgeschwindigkeit des Blutes. Abscheidungs- und Gerinnungsthrombus sind gewöhnlich Teile eines größeren gemischten Thrombus (grauer Teil = Kopf, roter Teil = Schwanz).

Der Mechanismus der Thrombogenese ist in seinen Einzelheiten noch nicht sicher geklärt. Tatsache ist, daß an der Bildung eines Thrombus drei in engen Wechselbeziehungen miteinander stehende Faktoren (Virchow'sche Trias) in verschiedenem, nicht immer genau abzuschätzendem Umfang beteiligt sind:
Veränderungen der Gefäßwand;
Veränderungen der Zirkulation des Blutes (Hypozirkulation);
Veränderungen der Gerinnungstendenz (Hyperkoagulabilität).

Gefäßwandveränderungen können ausgelöst werden durch ein Trauma, raumbeengende Prozesse, Druck auf das Gefäß von außen, allergische und infektiöse Prozesse, bestimmte Stoffwechselveränderungen (zum Beispiel Arteriosklerose), Hyp- bzw. Anoxämie in den betreffenden Gefäßabschnitten (122).

Eine Zirkulationsverlangsamung kann ausgehen von einer Herz- und Kreislaufinsuffizienz, einer mechanischen Stauung bestimmter Gefäßabschnitte, vom Tonusverlust von Muskulatur und Gefäßen sowie von Bettlägerigkeit (122).

Eine gesteigerte Gerinnungstendenz kann ausgelöst werden durch maligne Erkrankungen, Infektions-, Blut- und Stoffwechselkrankheiten (122).

Veränderungen im Sinne der Virchow'schen Trias können jedoch nicht als alleinige Ursachen für eine Thrombenbildung angesehen werden. Das plötzliche Weiterwachsen ruhender Thromben bzw. das explosionsartige Entstehen ausgedehnter, durch keinerlei lokale Gegebenheiten begründeter Thromben darf als Versagen neurovegetativer Regulationen betrachtet werden (122). Hartert (62) ist der Ansicht, daß die verschiedensten vegetativen Einflüsse durch Wirkung über die freien Fettsäuren eine Hyperkoagulabilität erzeugen könnten.

Gefäßveränderungen können durch Abgabe oder Aktivierung von Gerinnungsfaktoren gerinnungsfördernd wirken. Durch eine lokale Gefäßschädigung wird insbesondere Gewebsthrombokinase freigesetzt (89). Durch die Endothelläsion kommt es außerdem zu einer Kontaktaktivierung des Faktors XII, wodurch der Gerinnungsablauf in Gang gesetzt wird. Durch die Läsion der sonst unbenetzbaren Gefäßwand wird diese klebrig, worauf die Thrombozyten sofort haften bleiben. Dieses Anhaften wird durch eine Strömungsverlangsamung begünstigt: Durch die Hypozirkulation wird das Blut entmischt, Thrombozyten und Leukozyten geraten aus dem Achsenstrom vermehrt in die Nähe der Gefäßwand (154).

Nun konnte aber eine Endothel- bzw. Intimaläsion in den Venen der unteren Extremitäten mit einiger Regelmäßigkeit nicht nachgewiesen werden (135). Auch experimentelle Untersuchungen von Wessler et al. (193) ergaben keine Endothelläsion. Koller (81) zieht daher die Theorie, "wonach jede Thrombose mit einer Gefäßwandläsion beginnt, ernstlich in Zweifel".

An Stellen verlangsamter Zirkulation kann es im Zuge der latenten Gerinnung zur Anreicherung von Gerinnungsfaktoren kommen (lokale Hyperkoagulabilität). Insbesondere wird die Thrombinkonzentration erhöht (81). Die Hypozirkulation bestimmt somit den Ort der Thrombenbildung (62).

Bei der Beantwortung der Frage nach der Herkunft einer allgemeinen Hyperkoagulabilität geht Koller (82) von den besonders thrombosegefährdeten Perioden (z.B. postoperative, postpartale, posttraumatische, postpneumonische Periode) aus. Diese klinisch bedeutungsvollen Perioden schließen sich an ausgedehnte Blutstillungsvorgänge an, bei denen sich Gerinnsel und Serum bildeten. Schon früher wies Koller (81) darauf hin, daß die Faktoren IX, XII und wahrscheinlich XI im Serum - im Gegensatz zum Plasma - in hochaktiver Form vorliegen. "Infolgedessen ist jede Beimengung von Serum zum Plasma geeignet, den Gerinnungsvorgang in Gang zu setzen" (81). Nach Koller (82) bringt also die Kombination von Hypozirkulation (Bettlägerigkeit, Herz- und Kreislaufinsuffizienz) und Hyperkoagulabilität (aktivierte Serumfaktoren) die Thrombose zustande.

Die Faktoren der Virchow'schen Trias stellen die Angriffspunkte der Therapie von Thrombose und Embolie dar. Von besonderer Bedeutung ist die gesteuerte und temporäre Herabsetzung der Gerinnungstendenz mit Hilfe von Antikoagulantien.

## C. ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE

"Antikoagulantien sind Arzneistoffe, die aktiv in das Gerinnungsgeschehen des Blutes eingreifen und einer pathologisch gesteigerten Gerinnungstendenz entgegenwirken" (150). Sie verhindern somit das Entstehen und Fortschreiten von Thrombosen. Mit ihrer Entdeckung wandelte sich die Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen; im Jahre 1937 wurde das Heparin, 1941 das Cumarin und 1942 das Neodym (Antikoagulans vom Typ der seltenen Erden) erstmals in der Humanmedizin verabfolgt (177). Seitdem haben sich die Antikoagulantien in der Klinik und Praxis als sehr segensreich erwiesen. Aber auch auf die Gefahren dieser Arzneistoffe wurde vielfach hingewiesen.

Die Antikoagulantien unterscheiden sich voneinander in ihrem chemischen Aufbau, ihren Angriffspunkten am Gerinnungssystem und ihrem Wirkungsort. Man kann sie in zwei Gruppen einteilen:
1. Heparine und Heparinoide;
2. Cumarine, Indandione und seltene Erden.
Ferner sind die Fibrinolytika bzw. Thrombolytika (53) anzuführen, die bereits gebildete Thromben direkt am Ort ihrer Entstehung wieder auflösen (artefiziell ausgelöste Fibrinolyse in vivo). Die Fibrinolytika sind also nicht Antikoagulantien im Sinne der oben gegebenen Definition.

Die Heparine und Heparinoide greifen in sämtliche Phasen der Blutgerinnung ein: gerinnungshemmend als Antithrombokinase und Antithrombin sowie retraktionshemmend und fibrinolysefördernd.

Durch Cumarine und Indandione werden im wesentlichen die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X (nicht dagegen der Faktor V) über eine Bildungshemmung reduziert (80, 103). Die seltenen Erden vermindern vorwiegend die gleichen Gerinnungsfaktoren (20); die Antikoagulantien dieses Typs

führen zu einer Sofortwirkung, da die betroffenen Gerinnungsfaktoren im Sinne einer Eiweißfällung inaktiviert werden.

I. Heparine und Heparinoide

R. Jürgens (77) stellt aus der Literatur folgende Eigenschaften des Heparins zusammen:

Heparin ist ein leicht wasserlöslicher Mukopolysaccharidpolyschwefelsäureester, der in der Leber, in der Leberkapsel, in der Aortenwand, im Darm und in den Mastzellen vorkommt. Das im Organismus vorkommende Heparin stellt keine einheitliche Verbindung dar, sondern ein Gemisch von Heparinen verschiedenen Molekulargewichts und damit verschiedener Aktivität.

Die Heparine wirken zusammen mit Cofaktoren als Antithrombokinasen und Antithrombine gerinnungshemmend; sie verzögern die Retraktion und fördern die Fibrinolyse.

R. Jürgens (77) fand die Haftfähigkeit und Agglutination der Thrombozyten durch Heparin vermindert.

Durch Heparin kommt es auch zu einer Kapillarschädigung (57). Die Verringerung der Kapillarresistenz nach Heparingaben ist durch die Gerinnungshemmung (vgl. "Latente Gerinnung"!), vor allem durch die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion zu erklären (107).

Die Heparine wirken ferner gefäßerweiternd (77).

Heparin bewirkt einen antilipämischen Effekt (Heparinklär-effekt). Eine hochgradige alimentäre Lipämie erniedrigt die Durchblutung der Coronargefäße. Durch intravenöse Heparin-Injektionen konnten die Durchblutungsverhältnisse normalisiert werden (148).

Heparin - z.B. Liquemin (Hoffmann-La Roche) - kann nur parenteral verabreicht werden; es wirkt am schnellsten und stärksten bei intravenöser Injektion (77).

Nach intravenöser Injektion einer therapeutischen Dosis kommt es zu einer sofortigen starken Gerinnungsverzögerung mit zunächst raschem und später mäßigerem Abfall der Wirkung. Die Gerinnungsverzögerung ist in der Regel 4 - 6 Stunden nachweisbar (77). Bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion erfolgt der Wirkungsanstieg nicht plötzlich; es wird eine länger anhaltende Wirkung erzielt.

Die intravenöse Dauertropf-Infusion (Toronto-Methode) (73) garantiert den gleichmäßigen Einfluß des Heparins auf die Gerinnungstendenz. Pro Stunde werden 15 bis 25 mg Heparin verabreicht.

Für eine intermittierende intravenöse Applikation von Heparin (schwedische Methode) (73) sind zahlreiche Schemata empfohlen worden, die zum Teil erheblich voneinander abweichen. Bei dieser Applikationsart ist die Gefahr der Überdosierung und Kumulation gering; trotzdem wird empfohlen, nicht schematisch zu dosieren, sondern möglichst nach Erfassen der Reaktion des Patienten (107). Zur Behandlung der Thrombose und Embolie werden mehrere Tage 40 000 bis 80 000 I.E. (ca. 300 bis 600 mg) Heparin pro die appliziert (77).

Die (synthetischen) Heparinoide wirken heparinähnlich, unterscheiden sich jedoch von den Nativheparinen hinsichtlich der Molekularstruktur (107).

Aus einer größeren Anzahl von Heparinoiden seien das Thrombocid und das Eleparon erwähnt.

## II. Cumarin- und Indandion-Derivate

Die Cumarin- und Indandion-Derivate (Tabelle 2 und 3) wirken als Antivitamin K. Vitamin $K_1$ (Phytomenadion) ist für die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber erforderlich. Die Cumarine und Indandione sollen das Vitamin $K_1$ aus seinem wirksamen Komplex mit einem Apoenzym

Tabelle 2: 4-Hydroxycumarin-Derivate**); nach (150)

| Chemische Bezeichnung | Synonyma |
|---|---|
| Bis-(4-hydroxycumarinyl-3)-methan | Dicumarol (R)<br>Cumid (R)<br>Kumoran (R)<br>Dicuman (R)<br>u.a. |
| Bis-(4-hydroxycumarinyl-3)-äthyliden | Pertrombon (R)<br>Thrombaton (R) |
| Bis-(4-hydroxycumarinyl-3)-essigsäure-äthylester | Pelentan (R)<br>Tromexan (R)<br>Dicumacyl (R)<br>Trombarin (R)<br>u.a. |
| 3-(α-phenyl-ß-acetyläthyl)-4-hydroxycumarin | Warfarin (R)<br>Link Comp. 42<br>Coumadine (R)<br>Athrombin (R) |
| 3-[α-(4'-Nitrophenyl)-ß-acetyläthyl]-4-hydroxycumarin | Sintrom (R)<br>Syncumar (R)<br>Acenocumarol<br>u.a. |
| | Cumachlor (R)<br>Tomorin (R) |
| 3-(α-Äthylbenzyl)-4-hydroxycumarin | Falithrom (R)<br>Marcumar (R)<br>Liquamar (R)<br>Phenprocoumarol*)<br>u.a. |
| 3,4-Dihydro-2-methoxy-2-methyl-4-phenyl-2H,5H-pyrano [3,2] [1] -benzopyran-5-on | Cyclocumarol<br>Cumopyran (R)<br>Link Comp. 63<br>Cumopyrin (R)<br>u.a. |

**) Wortgeschützte Namen sind mit (R), nicht wortgeschützte Namen (entsprechend den Vorschlägen der Weltgesundheitsorganisation - WHO) mit *) gekennzeichnet.

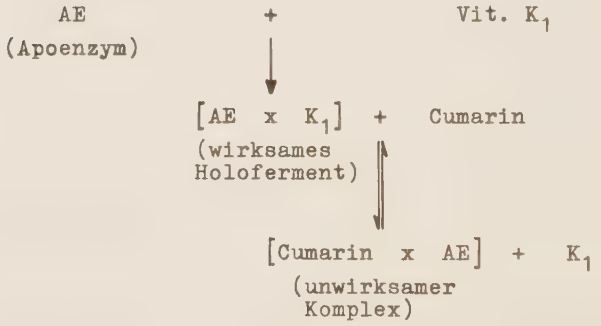
Tabelle 3: Indandion-(1,3)-Derivate**); nach (150)

| Chemische Bezeichnung | Synonyma |
|---|---|
| 2-Phenyl-indandion-(1,3) | Athrombon (R)<br>Dindevan (R)<br>Thromasal (R)<br>Phenindion (R) |
| 2-(4'-Chlorphenyl)-indandion-(1,3) | Indaliton (R)<br>G.25766 |
| 2-(4'-Bromphenyl)-indandion-(1,3) | Fluidane (R)<br>Fluidemin (R)<br>Haldinon (R) |
| 2-(4'-Methoxyphenyl)-indandion-(1,3) | Miradon (R)<br>Anisindion*) |
| 2-Isovalerinyl-indandion-(1,3) | Isoval (R)<br>Valone (R) |
| 2-(Diphenyl-acetyl)-indandion-(1,3) | Dipaxin (R)<br>Solvan (R)<br>Didandin (R)<br>Diphenadione*)<br>u.a. |

**) Wortgeschützte Namen sind mit (R), nicht wortgeschützte Namen (entsprechend den Vorschlägen der Weltgesundheitsorganisation - WHO) mit *) gekennzeichnet.

verdrängen und ihrerseits eine unwirksame Komplexverbindung bilden (Abbildung 3). Umgekehrt können die Cumarine und Indandione durch Vitamin $K_1$ aus dem unwirksamen Komplex wieder in Freiheit gesetzt werden (104, 150).

Abbildung 3: Antagonismus zwischen Cumarinen bzw. Indandionen und Vitamin $K_1$; aus (150)




Da durch Cumarine und Indandione die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X blockiert wird, erfolgt die Abnahme ihrer Aktivität im Plasma entsprechend ihrer Lebensdauer und zwar in der Reihenfolge: Faktor VII, Faktor II, Faktor X, Faktor IX (55). Nach Angaben von Loeliger et al. (90) sollen unter Langzeitbehandlung mit Marcumar die genannten Gerinnungsfaktoren gleichmäßig gesenkt werden.

Die Cumarin- und Indandion-Derivate können somit nicht den Koagulationsvorgang in den ersten Stadien blockieren. Sie schwächen die Auswirkung erster intravasaler Gerinnungsvorgänge ab. Eine gezielte Beeinflussung einzelner Faktoren ist nicht möglich.

Dicumarol und seine Abkömmlinge haben eine gefäßschädigende Wirkung. Zahlreiche Untersucher (109, 158, 171) konnten eine Steigerung der Kapillarpermeabilität und -fragilität bzw.

Verringerung der Kapillarresistenz nach Dicumarolgaben nachweisen. Die vermehrte Durchlässigkeit der Gefäßwand soll durch eine Beeinträchtigung der latenten Gerinnung zustande kommen (107).

Die Aktivität einiger Präparate nimmt ungefähr in folgender Reihenfolge ab (107): Marcumar, Cumopyran, Dicumarol, Phenylindandion, Tromexan. Die Cumarine und Indandione mit flüchtigerer Wirkung neigen naturgemäß weniger zur Kumulation als langwirkende. In gewissen Fällen mag das ein Vorteil sein. Jedenfalls ergeben sich für die konstante Einstellung auf ein therapeutisches Gerinnungsoptimum mit einem Medikament von geringer Aktivität größere Schwierigkeiten als mit einem langwirkenden Präparat. Ist die gewünschte Gerinnungshemmung erreicht, so läßt sich diese mit einem langwirkenden Präparat auch über lange Zeit leichter aufrechterhalten (107).

Eine erfolgreiche Antikoagulantien-Therapie setzt eine optimale Gerinnungshemmung (Quick-Wert von etwa 20 %) voraus. Die Schwierigkeiten einer konstant optimalen Einstellung können nun mit der Behandlungsdauer steigen. Die von Patient zu Patient unterschiedliche Reaktionsweise auf eine bestimmte Dosis ist in der Regel relativ schnell und sicher zu erkennen (108). Normal ansprechende sowie Hypo- und Hyperreaktoren finden sich in einem Verhältnis von etwa 70 : 5 : 25 (12, 29). Schwieriger sind Schwankungen der Reaktionsweise ein und desselben Patienten während der Behandlung zu erfassen. Besonders Wechselbeziehungen zwischen gerinnungshemmenden und anderen therapeutischen Maßnahmen, ferner Lebensgewohnheiten, Ernährung und dergleichen, nicht zuletzt auch meteorotrope Einflüsse können die Ansprechbarkeit einer bestimmten Dosis eines bestimmten Antikoagulans bei ein und demselben Patienten verändern (Tabelle 4).

Tabelle 4: Änderungen der Toleranz für Marcumar; nach (108), gering abgeändert

| Marcumartoleranz gesteigert<br>Ansprechbarkeit verringert<br>Zunahme der Gerinnungstendenz | Marcumartoleranz verringert<br>Ansprechbarkeit gesteigert<br>Abnahme der Gerinnungstendenz |
|---|---|
| Hypozirkulation | Hyperzirkulation |
| | Schlaf |
| Schock | Fieber |
| Hypothyreose | Hyperthyreose |
| Rekompensation | Kardiale Dekompensation |
| Diurese | Retention |
| | Stauungsleber, Leberschaden |
| Fettleibigkeit | Unterernährung, Malabsorption |
| Malignität | |
| Postoperativ | Stress |
| | Hyperventilation |
| | Angst |
| Vitamin-K-haltige Substanzen | Salizylate |
| Vitaminkombinationen | PAS, Salizylamid |
| | Breitbandantibiotika |
| Barbiturate | Thiobarbiturate |
| Thiourazile | Thyroxin |
| Digitalis | |
| Purinkörper | |
| Diuretika | Phenylbutazon |
| NNR-Steroide, ACTH | |
| Äthinyl-Östradiol | Androsteron, Testosteron |
| | Vegetativ wirksame Pharmaka |
| Adrenalin | Hydergin |
| Azetylcholin | Azetylcholin (hohe Dosen) |
| Atropin | Ronicol |
| Tranquillizer | |
| Neuroleptika | |
| Gangleinblocker | Phenothiazin |

Unter diesen Umständen können Dosierungsschemata nur als Anhalt dienen.

Die perorale Verabreichung ist für die Antikoagulantien vom Typ der Cumarine und Indandione die Applikation der Wahl. Die durchschnittliche Dosierung verschiedener Präparate ist in Tabelle 5 angeführt. Ein möglichst schnelles Erreichen einer ausreichenden Gerinnungshemmung und eine möglichst konstante Aufrechterhaltung dieser Gerinnungshemmung erzielt man mit einer hohen Initialdosis und anschließenden geringen Erhaltungsdosen. Als Initialdosis faßt man die Dosis des ersten und die des zweiten Tages zusammen (106). Dabei liegt die Dosis des ersten Tages in der Regel um das Doppelte bis Mehrfache höher als die Dosis des zweiten Tages. Eine Kontrolle der Wirkung am dritten bzw. vierten Tag erfaßt die je nach Präparat verschiedene Kumulationsneigung und gestattet die Einstellung auf die erforderliche Gerinnungshemmung.

Tabelle 5: Durchschnittliche Dosierung verschiedener Cumarin- und Indandion-Derivate; nach (107)

| Antikoagulans | Initialdosis mg (innerh.48h) | Erhaltungsdosis mg |
|---|---|---|
| Dicumarol | 400 - 500 | 75 |
| Tromexan | 1800 - 2400 | 450 |
| Coumadin | 50 - 100 | 10 |
| Cumopyran | 100 - 200 | 25 |
| Marcumar | 21 - 30 | 3 |
| Sintrom | 18 - 24 | 4 |
| Hedulin | 250 - 400 | 100 |
| Dipaxin | 24 - 30 | 3 |
| Miradon | 600 - 900 | 75 |

III. Salze der seltenen Erden

Die seltenen Erden sind nur bei intravenöser Applikationsweise wirksam.

Es sei das Thrombodym (Neodym-sulfo-isonikotinat) angeführt. Die Initialdosis beträgt 250 mg. Die Wirkung ist relativ gleichförmig und hält etwas länger als bei Heparin an. Es besteht eine deutliche Vasoaktivität (107).

Zur Beseitigung des Faktorendefizits eignen sich Frischbluttransfusionen.

IV. Fibrinolytika

Der fibrinolytische Blutaktivator kann aus dem Proaktivator mit Hilfe der Streptokinase gebildet werden.

Die Streptokinase wirkt als artfremdes Eiweiß antigen. Der je nach durchgemachten Streptokokkeninfektionen stark variierende Titer der Antistreptokinase bestimmt die individuelle Dosis, die auf Grund eines Streptokinase-Toleranztestes zu ermitteln ist (82). Eine schematische Dosierung hat also keinen Sinn. Zu Beginn der Behandlung wird eine Probedosis von 40 000 Streptokinase-Einheiten nach Christensen empfohlen, die in 4 bis 5 Stunden intravenös infundiert wird (53); mehr als 5 bis 6 Infusionen sollten nicht gegeben werden, da mit zunehmendem Alter des Thrombus die Erfolgsaussichten der Behandlung geringer werden und die Gefahr der Sensibilisierung gegeben ist.

Anstelle der Streptokinase kann auch Urokinase (fibrinolytischer Aktivator des menschlichen Urins) verwendet werden, die wahrscheinlich als körpereigener Stoff nicht antigen wirkt (82).

V. Indikationen der Antikoagulantien-Therapie

Merskey und Drapkin (113) stellen folgende Indikationen für eine Behandlung mit Antikoagulantien zusammen:

1. Beinvenenthrombose und Lungenembolie sowie hierzu disponierende Bedingungen;
2. periphere Embolien mit Ursprung im Herzen, besonders im linken Vorhof;
3. vorübergehende cerebrale ischämische Attacken;
4. Myocardinfarkt (Männer und Frauen in der akuten Phase; Langzeitbehandlung nur Männer).

Durch Antikoagulantien können venöse Thrombosen und damit die Lungenembolie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle verhütet werden. Bei Patienten mit Mitralstenose rheumatischer Genese und Vorhofflimmern reduzieren die Antikoagulantien die Häufigkeit rezidivierender Embolien. Die Bedeutung der Antikoagulantien bei der Behandlung cerebraler vaskulärer Erkrankungen ist beschränkt; bei Patienten mit cerebralen ischämischen Attacken und Hirnembolien reduziert die Antikoagulantien-Therapie die Zahl der Rezidive (siehe "Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Antikoagulantien"!). Eine früh begonnene Antikoagulantien-Therapie ist für männliche Patienten mit Angina pectoris von Nutzen. Der Wert der Antikoagulantien-Therapie bei akuter Coronarinsuffizienz läßt sich noch nicht beurteilen, da nicht genügend verläßliche Untersuchungen vorliegen. Die sofort nach dem Auftreten eines Myocardinfarkts eingeleitete Antikoagulantien-Therapie für die Dauer des Klinikaufenthalts ist nützlich, selbst wenn dadurch nur einer Beinvenenthrombose und der Lungenembolie vorgebeugt wird. Merskey und Drapkin (113) fanden in der Literatur 2835 Patienten, die in der akuten Phase eines Myocardinfarkts mit Antikoagulantien behandelt worden waren; von diesen Patienten starben 475 (17 %). Von 3108 nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten starben 916 (29 %). Die Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts mit Antikoagulantien senkt die Letalität und reduziert die Häufigkeit der Reinfarkte besonders bei jüngeren Männern während der ersten 6 bis 12 Behandlungsmonate. Für andere Patienten sind die Antikoagulantien von weit geringerem Nutzen.

Indikationen der Antikoagulantien-Therapie sind nach Matis (107):

1. akute Thrombosen;
2. Lungenembolien und Lungeninfarkte;
3. akute arterielle Verschlüsse, einschließlich Coronarverschluß;
4. weitere Indikationen:
   a) Thrombangitis obliterans, Arteriosklerose, idiopathische oder sekundäre arterielle Thrombosen;
   b) primäre, chronische Veneninsuffizienz, rezidivierende idiopathische Thrombophlebitis;
   c) cerebrale Thrombosen;
   d) bestimmte Herzkrankheiten.

Die Indikationen für die Therapie mit Fibrinolytika sind eng begrenzt (82):

1. frische (nicht über 3 Tage alte) Venenthrombosen;
2. frische Lungenembolien;
3. sehr frische (wenige Stunden alte) arterielle Thrombosen und Embolien, sofern sie nicht operativ behandelt werden können.

Bei der Indikationsstellung - und auch bei der Dosierung - sind neben der Anamnese (Hinweise auf eine entsprechende Organschädigung) das Gewicht, das Lebensalter und der Zustand der Gefäße des Patienten zu berücksichtigen (107). Patienten mit Kontraindikationen sowie solche, denen ein Mindestmaß an Intelligenz fehlt und die nicht streng die ärztlichen Anordnungen befolgen, sind von der Behandlung mit Antikoagulantien auszuschließen. Ferner ist eine kunstgerechte laboratoriumsmäßige Überwachung unerläßlich (107,179)

## VI. Kontraindikationen der Antikoagulantien-Therapie

Thies (177, 178) gibt folgende Kontraindikationen für die Behandlung mit Antikoagulantien an:
Alle hämorrhagischen Diathesen (Koagulopathien, Thrombozytopenien, Thrombozytopathien, vaskuläre Schäden mit Verminderung der Wandresistenz), besonders Leberschäden mit

negativem Vitamin-K-Test, schwere Nierenschäden mit Rest-Stickstoff-Erhöhung, Hypertonien mit systolischen Werten über 200 mm Hg*), kurz zurückliegende Operationen oder Traumen des Gehirns und Rückenmarks, Ulzera im Verdauungstrakt, Hämaturie nach urologischen Operationen, Schwangerschaft und Stillperiode für Cumarine, Resistenzverminderung der Erythrozyten für seltene Erden, Endocarditis.

Ein blutiger oder xanthochromer Liquor ist eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Antikoagulantien (25), bei Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen auch ein diastolischer Blutdruck von über 110 mm Hg (67).

## VII. Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Antikoagulantien

Die cerebralen Durchblutungsstörungen haben eine große praktische Bedeutung. "Rund 3/4 aller Todesfälle an Krankheiten des Zentralnervensystems sind auf Hirnblutung, Hirnarterienthrombose, cerebrale Embolien und arteriosklerotische Erweichungen zurückzuführen. Gegenüber den Krankheiten der Hirnarterien spielen die der Hirnsinus und -venen eine mehr untergeordnete Rolle" (1).

Bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts nahm man allgemein an, daß der Verschluß einer Hirnarterie der wesentliche Faktor für die Entstehung eines Hirninfarkts sei (13). Die beteiligten Arterien sollten Endarterien sein; jedem Gefäß sollte ein bestimmter Bezirk des Gehirns entsprechen. Man fand jedoch viele Ausnahmen von dieser Regel. Weiterhin konnten in vielen Fällen von Hirnerweichung keine Gefäßverschlüsse nachgewiesen werden. Beispielsweise fanden A.B. Baker et al. (13) bei Sektionen, daß nur 36 % der Patienten mit mindestens einem bis zu 50 % des Durchmessers stenosierten Hirngefäß

*) Anmerkung: Thies (176) weist darauf hin, daß Hypertoniker mit systolischen Werten über 200 mm Hg häufig eine herabgesetzte Kapillarresistenz zeigen.

Hirnschäden aufwiesen; andererseits kam es in 12 % der Fälle, bei denen keine schwere Atherosklerose der intrakraniellen Arterien nachgewiesen werden konnte, zu einer Hirnerweichung.

Man kann daher das Auftreten von Hirninfarkten auf der Basis von lokalen Gefäßläsionen allein nur schwer erklären. Bei der Entstehung eines Hirninfarkts müssen noch andere Faktoren eine Rolle spielen.

In vielen Fällen sind zwar Stenosen bzw. Verschlüsse intrakranieller Arterien infolge Atherosklerose die Ursache für das Auftreten einer Schädigung des Hirngewebes. Häufig dürfte aber auch die Beteiligung extrakranieller Arterien beim Zustandekommen eines Hirninfarkts eine Rolle spielen (13). Einen zusätzlichen Faktor für das Auftreten einer cerebralen Ischämie bzw. Erweichung stellt ferner ein defekter Circulus arteriosus cerebri dar. Die Bedeutung des Circulus arteriosus als Kollateralkreislauf darf jedoch nicht überschätzt werden, da die Aa. communicantes posteriores in 29 % der Fälle stenosiert bzw. auf einer Seite nicht angelegt sind, ohne daß es zu einem Hirninfarkt kommt (13). Möglicherweise ist trotz lokalisierter Stenose einer Hirnarterie oder eines mangelhaften Kollateralkreislaufs die Blutversorgung des Gehirns gewährleistet. In diesen Fällen können aber dann zusätzliche Defekte des Systemkreislaufs die Blutversorgung des Gehirns in einem solchen Ausmaß reduzieren, daß ein schwerer und oft irreversibler Hirnschaden entsteht. Diese Defekte des Systemkreislaufs werden von A.B. Baker et al. (13) als wichtige Ursache einer cerebralen Ischämie angesehen; eine cerebrale Minderdurchblutung kann ausgehen von: schwerer Anämie, Herzversagen, Hypotonie durch Operationsschock und blutdrucksenkende Medikamente, Myocardinfarkt und Verlust des Gefäßtonus bei venöser Stase. Spasmen cerebraler Gefäße spielen bei der Genese einer cerebralen Ischämie sicher keine wesentliche

Rolle; in den Hirngefäßen älterer Patienten, bei denen gehäuft cerebrale Gefäßprozesse auftreten, kommt es zu beträchtlichen Strukturveränderungen mit Verlust kontraktilen Gewebes (13).

Zatz et al. (202) halten es für möglich, daß Emboli aus atherosklerotischen Läsionen der Halsarterien viele vorübergehende cerebrale ischämische Attacken und Hirninfarkte verursachen. Sie erklären die Schwierigkeit des Nachweises von Gefäßverschlüssen mit einer Spontanfibrinolyse

Das akute Ereignis des cerebralen Gefäßprozesses, der neben der Gefäßveränderung selbst alle vom Gefäßsystem ausgehenden Schäden des Hirngewebes betrifft, tritt gewöhnlich unter dem Bilde eines apoplektischen Insults ("Schlaganfall") auf. Dieser kann verursacht werden durch einen cerebralen Gefäßprozeß (siehe oben!) oder durch einen raumfordernden Prozeß, nämlich durch eine Hirnmassenblutung, durch eine arteriosklerotisch bzw. thrombotisch bzw. embolisch bedingte Encephalomalacie (evtl. durch eine hämorrhagische Erweichung) durch eine perivaskuläre Kugelblutung oder durch eine Subarachnoidalblutung (1).

Der Verschluß eines Hirngefäßes kann nur schwer von einer kleinen intracerebralen Blutung abgetrennt werden (100), besonders dann, wenn diese nicht in das Ventrikelsystem oder in den Subarachnoidalraum eingebrochen ist (52). Carter (26) äußert sich in ähnlichem Sinne: "The problem of diagnosis is in my opinion more difficult than has been commonly supposed, and I doubt very much if we possess a truly reliable and harmless method of differentiating cerebra infarction from small intracerebral haemorrhages. I have seen patients with proved intracerebral haematoma whose cerebrospinal fluid has contained fewer than 5 red blood-cells per ml". ("Die Diagnosestellung stellt meines Erachtens ein schwierigeres Problem dar als man gewöhnlich angenommen hat; ich zweifle sehr daran, ob wir eine wirklich verläßliche

und ungefährliche Methode besitzen, mit deren Hilfe wir einen Hirninfarkt von kleinen intracerebralen Blutungen abgrenzen können. Ich habe Patienten mit nachgewiesenem intracerebralem Hämatom gesehen, deren Liquor cerebrospinalis weniger als 5 Erythrozyten pro ml enthielt".) Es werden in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen man vor Beginn einer Therapie mit Antikoagulantien eine intracerebrale Blutung als Hirninfarkt ansah (siehe "Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie"!).

Die cerebralen Gefäßprozesse stellen keine einheitliche Krankheitsgruppe dar. Dies ist wesentlich, da in den einzelnen Kategorien die Ergebnisse einer Antikoagulantien-Therapie sehr unterschiedlich sind. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache werden die cerebralen Gefäßerkrankungen nach diagnostischen Gesichtspunkten folgendermaßen eingeteilt (43, 120):

Unter vorübergehenden cerebralen ischämischen Attacken (intermittierender, umschriebener cerebrovaskulärer Insuffizienz) versteht man einzelne oder multiple Attacken neurologischer Dysfunktion von kurzer Dauer; die Funktionsstörungen bilden sich zurück. Die Attacken unterscheiden sich sehr hinsichtlich der Symptome, Dauer und Häufigkeit. Von neurologischen Störungen dieser Art sind nicht viele Patienten betroffen (113).

Die Diagnose "fortschreitende cerebrale Thrombose" ist zu stellen, wenn sich die neurologischen Ausfallserscheinungen schrittweise verstärken.

Als cerebrale Thrombose bezeichnet man neurologische Störungen, die zu einem Hirninfarkt mit stabilen klinischen Ausfällen geführt haben. Auf diese Kategorie entfällt die Mehrzahl aller klinisch manifesten cerebralen Gefäßerkrankungen.

Bei der Hirnembolie (akuter embolischer Hirninfarkt) müssen sichere Hinweise für einen Ursprung des Embolus bzw. der

Emboli vorliegen. Dieser cerebrale Gefäßprozeß betrifft vor allem Patienten mit Mitralstenose, Vorhofflimmern und Myocardinfarkt.

In den folgenden Ausführungen wird der Effekt einer Antikoagulantien-Therapie bei den einzelnen diagnostischen Gruppen besprochen. Bereits an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß die Gefahr intracerebraler Blutungen bei der Behandlung cerebraler Gefäßprozesse mit Antikoagulantien - besonders bei Patienten mit Hypertonie - groß ist (Einzelheiten siehe "Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie"!).

Intermittierende cerebrale ischämische Attacken

Ältere Untersuchungsergebnisse mehrerer Autoren (14, 42, 111, 119, 165) zeigen, daß eine Antikoagulantien-Therapie die Häufigkeit rezidivierender vorübergehender cerebraler ischämischer Attacken reduziert. Während Siekert et al. (165) der Ansicht sind, daß Patienten mit vorübergehenden cerebralen ischämischen Attacken durch eine Langzeittherapie mit Antikoagulantien auch vor einem Hirninfarkt geschützt sind, wird dies von Baker (14) bestritten.

Fisher (43) behandelte 17 Patienten mit vorübergehenden ischämischen Attacken in 156 Patientenmonaten (4680 Patiententagen) mit Antikoagulantien; die Kontrollgruppe bildeten 15 Patienten, die in 127 Patientenmonaten (3810 Patiententagen) beobachtet wurden. Bei 5 der mit Antikoagulantien behandelten Patienten traten etwa 20 weitere ischämische Attacken auf gegenüber etwa 570 weiteren Attacken bei 11 nicht behandelten Patienten. Bei den mit Antikoagulantien behandelten Patienten entfiel somit 1 ischämische Attacke auf 234 Patiententage, in der Kontrollgruppe dagegen 1 Attacke auf 6,7 Patiententage. Bei 3 Kontrollpatienten waren bleibende neurologische Ausfallserscheinungen (Hirninfarkte) zu verzeichnen, dagegen nur bei 1 der mit

Antikoagulantien behandelten Patienten. Die Häufigkeit vorübergehender cerebraler ischämischer Attacken wird zwar durch Antikoagulantien reduziert; die Zahl der aufgetretenen Hirninfarkte ist jedoch so gering, daß keine endgültigen Schlüsse über den Wert der Langzeitbehandlung vorübergehender cerebraler ischämischer Attacken mit Antikoagulantien zulässig sind.

Die Untersuchungsreihe wurde fortgeführt (15); sie zählte 44 Patienten mit vorübergehenden cerebralen ischämischen Attacken. 24 Patienten wurden in 439 Patientenmonaten mit Antikoagulantien behandelt; 20 in 410 Patientenmonaten beobachtete Patienten stellten die Kontrollgruppe dar. Es starben 2 Kontrollpatienten (1 Todesfall auf 205 Patientenmonate) und 5 behandelte Patienten (1 Todesfall auf 88 Patientenmonate); von den behandelten Patienten starben 2 an intracerebralen Blutungen (1 intracerebrale Blutung auf 219 Patientenmonate). In der Kontrollgruppe traten 4 Hirninfarkte (1 Hirninfarkt auf 103 Patientenmonate), bei den behandelten Patienten 1 Hirninfarkt (1 Hirninfarkt auf 439 Patientenmonate) auf. Eine Antikoagulantien-Langzeitbehandlung senkt also die Zahl der Hirninfarkte. Bei den Kontrollpatienten wurden etwa 547, bei den behandelten Patienten 25 ischämische Attacken registriert; bei den Kontrollpatienten entfällt somit eine Attacke auf 0,77 Patientenmonate, bei den behandelten Patienten eine Attacke auf 17,5 Patientenmonate. Die Zahl der vorübergehenden ischämischen Attacken war bei den Kontrollpatienten in den ersten 4 Monaten am höchsten und nahm bei den behandelten Patienten im Verlauf der Antikoagulantien-Therapie ab. Die beiden intracerebralen Blutungen traten nach jeweils 26 Monaten Antikoagulantien-Therapie auf. Baker et al. (15) kommen daher zu dem Schluß, daß bei der Behandlung cerebraler ischämischer Attacken mit Antikoagulantien das Medikament nach einer relativ kurzen Periode von etwa 4 - 6 Monaten abgesetzt werden sollte.

Fast alle Autoren stimmen darin überein, daß die Häufigkeit der vorübergehenden cerebralen ischämischen Attacken durch eine Antikoagulantien-Therapie reduziert wird. Dagegen sind Pearce et al. (137) der Ansicht, daß die Antikoagulantien keinen Schutz vor weiteren Attacken bieten. Nach Siekert et al. (165) und Baker et al. (15) senkt eine Langzeitbehandlung die Zahl der Hirninfarkte. Die Letalität bei Patienten mit vorübergehenden cerebralen ischämischen Attacken wird durch Antikoagulantien nicht gesenkt (15); in diesem Zusammenhang weisen Baker et al. (15) auf das Risiko einer cerebralen Blutung hin. Die Dauer der Antikoagulantien-Therapie bei Patienten mit vorübergehenden cerebralen ischämischen Attacken ist umstritten. Baker et al. (15) sind der Meinung, daß die Behandlung mit Antikoagulantien nach etwa 4 - 6 Monaten Dauer abgebrochen werden sollte; Marshall und Reynolds (99) empfehlen dagegen eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Monaten.

Fortschreitende cerebrale Thrombose

Mehrere Autoren (26, 42, 119) konnten zeigen, daß eine Antikoagulantien-Therapie den klinischen Verlauf fortschreitender cerebraler Thrombosen (vorübergehende cerebrale ischämische Attacken mit schrittweise sich verstärkenden neurologischen Ausfallserscheinungen) günstig beeinflußt. Neuere Untersuchungen kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

Eine amerikanische Arbeitsgemeinschaft (43) behandelte 51 Patienten mit in Entwicklung begriffener cerebraler Thrombose in 294 Patientenmonaten mit Antikoagulantien; 49 Kontrollpatienten ohne Antikoagulantien wurden in 364 Patientenmonaten beobachtet. 10 der Kontrollpatienten und 9 der behandelten Patienten starben. Bei 7 behandelten und 14 Kontrollpatienten kam es zu fortschreitenden neurologischen Ausfällen infolge Infarzierung des Gehirns. Bei den 14 Kontrollpatienten mit fortschreitenden neurologischen Ausfällen traten insgesamt 20 Hirninfarkte (11 früh, 9 spät)

auf, bei den 7 behandelten Patienten insgesamt 8 Hirninfarkte (6 früh, 2 spät). Besonders die Häufigkeit der späten Hirninfarkte wird durch eine Antikoagulantien-Langzeitbehandlung reduziert; die Letalität wird jedoch nicht gesenkt.

Die Fortsetzung der Untersuchungsreihe (15) zählte 61 behandelte Patienten (735 Patientenmonate) und 67 Kontrollpatienten (981 Patientenmonate). 13 (21,3 %) der behandelten und 17 (27,9 %) der Kontrollpatienten starben. 2 der behandelten Patienten starben an Blutungskomplikationen (1 tödliche Blutung auf 368 Patientenmonate); bei 1 dieser Patienten war eine tödliche cerebrale Blutung aufgetreten (1 tödliche cerebrale Blutung auf 735 Patientenmonate). Ein Hirninfarkt war die Todesursache bei 10 Kontrollpatienten (1 tödlicher Hirninfarkt auf 98,1 Patientenmonate) und 5 behandelten Patienten (1 tödlicher Hirninfarkt auf 147 Patientenmonate). Eine Progression der Infarzierung fiel bei 21 Kontrollpatienten und nur bei 8 behandelten Patienten auf. Die Langzeitbehandlung in Entwicklung begriffener cerebraler Thrombosen mit Antikoagulantien reduziert nach Baker et al. (15) nicht die Letalität; die Erkrankung weist jedoch einen leichteren Verlauf auf.

Cerebrale Thrombose bzw. Infarzierung

Die Untersuchungsergebnisse mehrerer Autoren (14, 15, 52, 67, 101) zeigen, daß eine Antikoagulantien-Therapie bei Patienten mit stabilen thrombotischen Hirninfarkten weder die Letalität senkt noch die Häufigkeit oder Schwere rezidivierender, nicht tödlicher apoplektischer Insulte günstig beeinflußt. Für die Mehrzahl aller Patienten mit klinisch manifesten cerebralen Gefäßerkrankungen ist also eine Therapie mit Antikoagulantien nicht indiziert.

Hirnembolie (akuter embolischer Hirninfarkt)

Eine Therapie mit Antikoagulantien reduziert die Zahl rezidivierender Embolien - einschließlich Hirnembolien - kardialen

Ursprungs (111). Nach Wells (190) senkt eine Antikoagulantien-Therapie bei Patienten mit einer Hirnembolie auch die Letalität.

Da nach Auftreten einer Hirnembolie immer die Gefahr einer hämorrhagischen Infarzierung besteht und da eine Antikoagulantien-Therapie in erster Linie weitere Embolien, mit denen man Tage bis Monate später zu rechnen hat, verhüten soll, hält es Millikan (118) für ratsam, erst 3 bis 4 Tage nach dem akuten Geschehnis mit der Antikoagulantien-Therapie zu beginnen.

## D. ÜBERWACHUNG DER ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE

Die folgenden Ausführungen bringen eine Auswahl aus der Fülle der verschiedensten Untersuchungsmethoden. Jedes Verfahren wird im Prinzip besprochen; methodische Einzelheiten finden sich zum Beispiel bei Beller (19).

Die Heparin(oid)wirkung kann mit Hilfe der Gesamtgerinnungsbestimmungen überwacht werden.

Die Grundlage der Überwachung der Therapie mit Cumarin-Derivaten, Phenylindandionen und seltenen Erden stellen die Verfahren dar, die die Faktoren II, VII, IX und X ("Prothrombin-Komplex") erfassen. Zu diesen Verfahren gehören unter anderem:

1. Bestimmungen im Zitrat- oder Oxalatvollblut bzw. -plasma:
   Thromboplastinzeit nach Quick und ihre kleineren Modifikationen;
   Owrens P-P-Methode bzw. Thrombotest.
2. Bestimmungen im Kapillarblut:
   Modifikationen von Quick's Thromboplastinzeit;
   Thrombotest im Kapillarblut.

Als ergänzende Untersuchungen zur Kontrolle der Wirkung oraler Antikoagulantien eignen sich Verfahren, die das "Intrinsic"-System erfassen (Gesamtgerinnungsbestimmungen), vor allem das (Vollblut-)Thrombelastogramm und ein Heparintoleranztest (55).

Besonders bei der Langzeittherapie mit Dicumarol empfiehlt Alderman (2) häufige Kontrollen des Urinsediments, da die Mikrohämaturie gleichsam als "Indikator" (188) die Blutungsgefahr am frühesten anzeige.

### I. Gesamtgerinnungsbestimmungen

Bei den Gesamtgerinnungsbestimmungen unterscheidet man zwischen Bestimmungen im Vollblut (Nativblut, Zitrat- oder Oxalatblut), im Plasma und im Kapillarblut.

Alle Methoden ergeben während der Antikoagulantien-Therapie v e r l ä n g e r t e Gerinnungszeiten.

1. Vollblutgerinnungszeit nach Lee und White (87)

Man läßt Armvenenblut ohne Zusatz gerinnen und bestimmt den Endpunkt der Gerinnung.

Normalwerte: mit nicht silikonisierten Geräten bei 37°C 4 - 6 Minuten,
mit silikonisierten Geräten 18 - 25 Minuten.

Eine mit nicht silikonisierten Geräten bestimmte Gerinnungszeit von etwa 20 - 25 Minuten bedeutet eine befriedigende Heparin-Wirkung.

2. Die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit nach Howell (70) ist für kleinere Laboratorien die geeignetste Methode zur Überwachung der Heparin-Therapie.

Zitratplasma wird mit Kalziumchlorid rekalzifiziert und die Gerinnungszeit bestimmt. Die Gerinnung wird also erst zum gewünschten Zeitpunkt ausgelöst.
Normalwerte: 90 - 110 Sekunden.

3. Heparintoleranztest, Heparinzeit

Man bestimmt die Rekalzifizierungszeit unter Heparinzusatz.

Modifikation nach Marbet und Winterstein (97)

Es handelt sich um eine Bestimmung im Zitrat-Vollblut.
Normalwerte: 150 - 180 Sekunden.

Die Werte werden beeinflußt durch im Blut vorhandenes Heparin (also durch eine Heparin-Therapie), aber auch durch eine Cumarinwirkung, sofern eine für die Therapie ausreichende Hypokoagulabilität besteht. Hyporeaktoren werden erkenntlich, wenn trotz Senkung des Quick-Werts auf 10 - 20 % die Heparinzeit normale oder verkürzte Werte ergibt.

Bei der Cumarin-Prophylaxe sollen die Werte nicht über 250 Sekunden liegen (Blutungsgefahr), bei der Therapie nicht über 300 Sekunden. Der optimale Wert liegt bei 220 Sekunden.

4. Thrombelastographie nach Hartert (58, 59, 60, 61)

Mit der Thrombelastographie kann man u.a. erfassen (19):

eine Hyper- bzw. Hypokoagulabilität,
Störungen im Aufbaumechanismus des sich bildenden Gerinnsels (z.B. Hämophilie),
Formen der Plättcheninsuffizienz (Thrombopenie, Thrombopathie),
fibrinolytische Vorgänge.

Vollblut ohne Zusatz (oder Zitrat- oder Oxalatplasma nach Rekalzifizierung) wird in eine in bestimmtem Neigungswinkel um ihre Längsachse sich drehende Küvette gegeben. Ein an einem Torsionsfaden aufgehängter Zylinder (Stempel) wird in dieser Küvette, sobald eine Verfestigung ihres Inhalts eintritt, je nach Festigkeit des Gerinnsels mitgedreht und damit in Torsionsschwingungen versetzt. Die Schwingungsamplitude des Zylinders, die von der Festigkeit des Gerinnsels abhängt, kann mit einer Apparatur photokinematographisch gemessen werden. Einer zunehmenden Schwingungsamplitude entspricht ein zunehmendes Auseinanderweichen der registrierten Kurvenschenkel.

Für die Überwachung der Antikoagulantien-Therapie genügt es meist, die Werte r und k bzw. r + k anzugeben. Dabei bedeutet r die Reaktionszeit, d.h. die Zeit von der Entnahme des Blutes aus der Vene bzw. von der Rekalzifizierung bis zur ersten nachweisbaren Viskositätszunahme; die Thrombusbildungszeit k stellt den Zeitraum vom Ende der Reaktionszeit bis zu einer Verbreiterung der Kurve des Thrombelastogramms auf eine Amplitude von 20 mm dar.

Die normalen Mittelwerte im Vollblut (187):
r = 12 Minuten, k = 6 Minuten.

Die normalen Mittelwerte im Zitratblut (21):
r = 6 Minuten 46,9 Sekunden, k = 3 Minuten 51,6 Sekunden.

Bei Langzeitbehandlung mit Cumarinen halten Hörder und Winckelmann (68) eine etwa auf das Dreifache verlängerte r+k-Zeit für ein gutes therapeutisches Ergebnis.

## II. Methoden zur Erfassung der Faktoren II, VII, IX und X

(Die Bezeichnung "Cumarine" bzw. "Cumarin-Wirkung" bezieht sich in den folgenden Ausführungen auch auf die Indandione und seltenen Erden bzw. auf deren Wirkung).

Für die Erfassung der Faktoren II, VII, IX und X kommen sogenannte Einphasenmethoden in Betracht. Das Prinzip besteht darin, alle Faktoren mit Ausnahme des zu bestimmenden konstant zu halten bzw. im Überschuß zuzugeben. Man zieht dann Schlüsse auf die Aktivität des zu bestimmenden Faktors.

Mit allen Einphasenmethoden wird die Zeit gemessen, die erforderlich ist, um eine zur Auslösung der Gerinnung a u s r e i c h e n d e Menge Prothrombin in Thrombin umzuwandeln. Die t a t s ä c h l i c h e Prothrombinmenge wird dagegen mit den sogenannten Zweiphasenmethoden besser erfaßt. Da die Zweiphasenmethoden wegen ihres größeren Aufwandes nur selten zur Überwachung der Antikoagulantien-Therapie herangezogen werden, bleiben sie hier unerörtert.

### 1. Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick (143, 144)

Durch Zugabe von Gewebsthrombokinase und Kalziumionen zu dekalzifiziertem Blut bzw. Plasma wird Prothrombin in Thrombin umgewandelt und damit die Gerinnung ausgelöst. Die gemessene Reaktionszeit stellt ein Maß für die Gesamtaktivität der Faktoren II, V, VII, IX und X dar.

Die gemessene Thromboplastinzeit in Sekunden wird anhand einer Eichkurve auf Prozente der Norm bezogen als Quick-Wert angegeben.

Der optimale therapeutische Bereich liegt zwischen 15 und 30 % der Norm; Blutungsgefahr besteht, wenn 10 % mehrfach unterschritten werden (55).

Für die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick bzw. für die erhaltenen Werte wurde eine Vielzahl von Bezeichnungen angegeben (19):

Gerinnungszeit nach Quick
Prothrombinspiegel
Prothrombingehalt
Prothrombinbluttiter
Prothrombinwert
Prothrombinindex
Prothrombinpotential
Prothrombinprozentgehalt
Prothrombinaktivität
Prothrombinkomplex
Prozent Quick
Gerinnungsvalenz
Gerinnungskraft
Einstufengerinnungsindex.

Die Auswertung der Ergebnisse sollte nicht durch Umrechnung in Prozentwerte mit Hilfe einer Formel erfolgen; dieses Verfahren ist zwar einfacher, führt aber zu Fehlern in der Therapie (19).

Im anglo-amerikanischen Schrifttum wird meistens auf die Umrechnung in Prozentwerte verzichtet und nur die Reaktionszeit des untersuchten Plasmas ("prothrombin time") der Reaktionszeit von Normalplasma gegenübergestellt. Eine Verlängerung der Prothrombinzeit auf das 2 - $2\frac{1}{2}$fache des Normalwerts entspricht einer optimalen gerinnungshemmenden Therapie (162).

2. Mit der P-P-Methode nach Owren (129, 132) wird nur der Summationseffekt der durch die Cumarine beeinflußten Faktoren bestimmt. Der durch die Cumarine nicht verminderte Faktor V hat also keinen Einfluß auf die P-P-Methode.

Der therapeutische Bereich liegt zwischen 10 und 30 % der Norm (130).

Die Methode wird in Mitteleuropa kaum angewendet.

3. Der Thrombotest nach Owren (131) eignet sich zur Bestimmung im Kapillarblut, im Zitratblut und im Zitratplasma.

Kephalin, Gewebsthrombokinase, adsorbiertes Rinderplasma und Kalziumchlorid sind in einem Reagenz vereinigt. Die Thrombokinase ist wenig Faktor-VII-empfindlich. Dem Rinderplasma wurden die Faktoren II, VII, IX und X entzogen; es weist einen hohen und konstanten Gehalt an allen Gerinnungsfaktoren auf, die durch die Antikoagulantien-Therapie nicht beeinflußt werden.

Das Untersuchungsmaterial wird mit Thrombotest-Reagenz versetzt und die Gerinnungszeit bestimmt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt mit einer Eichkurve, die jeder Charge beiliegt. Es wird die Gerinnungsaktivität in Prozenten der Norm angegeben.

Der optimale therapeutische Bereich liegt zwischen 8 und 15 %; Blutungsgefahr besteht bei Werten unter 5 % (55).

* *
*

Eine allen Ansprüchen gerecht werdende Methode zur Überwachung der Therapie mit Cumarinen gibt es nicht. Die Bestimmungen der Faktoren II, VII, IX und X sind weiterhin die Methoden der Wahl.

Die Quick-Werte lassen sich nur dann vergleichen, wenn ein und dieselbe Methode, dasselbe Thrombokinasepräparat und dieselbe Art des Verdünnungsmittels verwendet werden. Auch kann bei Verwendung derselben Thrombokinase das Ergebnis, je nachdem, ob Sintrom oder Marcumar gegeben wird, unterschiedlich ausfallen (19). Die Quick-Werte sind daher von Klinik zu Klinik nicht vergleichbar. Dies ist von besonderer Bedeutung für ambulante Patienten unter Langzeittherapie, wenn sie zur Kontrolle der Antikoagulantienwirkung verschiedene Laboratorien aufsuchen.

Bei Bestimmung der Thromboplastinzeit mit einer Faktor-VII-empfindlichen Thrombokinase erhält man zu Beginn der Cumarin-Therapie Quick-Werte, die unter 10 % liegen können (75). Diese niedrigen Werte entsprechen weder einem sicheren Embolieschutz noch einer erhöhten Blutungsneigung, da sie nur durch eine Faktor-VII-Verminderung zustande kommen. Mit einer Faktor-VII-empfindlichen Thrombokinase wird jedoch der Reaktionstyp des Patienten schneller erkannt, da ein besonders rascher Abfall des Faktors VII für eine starke Emfpindlichkeit des Patienten gegenüber dem Antikoagulans spricht. Man hat dagegen keinen Maßstab für den Zeitpunkt und das Ausmaß der erst einige Tage später eintretenden Beeinflussung des "Intrinsic"-Systems, was für die Beurteilung des Embolieschutzes bzw. der Blutungsbereitschaft wünschenswert wäre. So kann es vorkommen, daß in den ersten Tagen einer Antikoagulantien-Therapie unterdosiert wird und eine Embolie eintritt (75).

Faktor-X-Empfindlichkeit einer Thrombokinase bedeutet, daß bei Bestimmung der Thromboplastinzeit mit dieser Thrombokinase nach Beginn der Cumarin-Therapie der Quick-Wert erst wesentlich später absinkt als bei Verwendung einer Faktor-X-unempfindlichen Thrombokinase (19); der überhöhte Faktor-VII-Mangel wird nicht entdeckt. Da der Reaktionstyp des Patienten spät erkannt wird, kann leicht überdosiert und eine Blutung provoziert werden.

In die Thromboplastinzeit gehen auch Veränderungen der Aktivität des Faktors V sowie der Konzentration von Fibrinogen (Faktor I) ein; diese Faktoren sind zwar von der zu untersuchenden Cumarinwirkung weitgehend unabhängig, können aber im Rahmen des Grundleidens sowie bei der Behandlung und Lagerung des Probandenblutes starken Schwankungen unterliegen (55). Die ideale Methode zur Überwachung der Therapie mit Cumarinen sollte daher von Veränderungen der Faktoren I und V weitgehend unabhängig sein.

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit sollte nicht bei gleichzeitiger Heparinmedikation durchgeführt werden. Eine verlängerte Thromboplastinzeit kann nämlich sowohl Ausdruck eines bereits eingetretenen Cumarineffekts als auch der Heparinwirkung sein. Egli (38) fand nach intravenöser Injektion von 15 000 I.E. Heparin eine deutliche Senkung des Quick-Werts, "die voll einer ausgeprägten bis an die Grenze des therapeutischen Optimums reichenden Cumarinwirkung entspricht". Da das isolierte Prothrombin (Faktor II) durch die Heparinwirkung nicht beeinflußt wird, sieht Egli (38) das Verhalten dieses Faktors als den geeigneten Indikator für eine bei gleichzeitigen Heparingaben zu erfassende Wirkung von Cumarin-Präparaten an.

Die Vorteile der Thromboplastinzeitbestimmung nach Quick sind die einfache Handhabung, die geringe Empfindlichkeit gegenüber einer Kontaktaktivierung und die relativ niedrigen Kosten.

Die bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit im Überschuß zugesetzte Gewebsthrombokinase überdeckt etwaige Verminderungen der Blutthrombokinase. Die Thromboplastinzeit nach Quick gibt also nur die Verhältnisse im "Extrinsic"-System wieder. (Deshalb erhält man bei der Hämophilie normale Quick-Werte.)

Nach Ansicht von Owren (131) ist der Thrombotest die einzige Methode, die beide Gerinnungssysteme in gleicher Weise erfaßt. Inwieweit jedoch Faktor-IX-Veränderungen wiedergegeben werden, ist strittig (55).

Der Thrombotest ist sehr einfach durchzuführen, da nur ein einziges Reagenz benötigt wird und Kapillarblut verwendet werden kann. Eine weitere Vereinfachung bedeutet die jeder Charge beiliegende Eichkurve. Ferner ist der Test von Faktor-V-Schwankungen weitgehend unabhängig. Nachteile sind die hohen Kosten und die Empfindlichkeit gegen jede Art von Kontaktaktivierung.

Eine vollwertige Erfassung des "Intrinsic"-Systems ist bei der Therapie mit Cumarinen wünschenswert. Gross und Voß (55) halten sie im Regelfall jedoch nicht für erforderlich; der $Z_u$stand der Gefäße spielt bei der Entstehung von Blutungen, die nach dem Quick- bzw. Thrombotest-Wert nicht vorhersehbar sind, eine weitaus größere Rolle als Differenzen zwischen "Extrinsic"- und "Intrinsic"-System.

Für ergänzende Untersuchungen kommen vor allem Patienten in Betracht, die trotz optimaler Quick- oder Thrombotest-Werte bluten, die zu stark oder zu gering auf Cumarine reagieren sowie Patienten mit einer zwischenzeitlichen Anhebung der Faktoren II, VII, IX und X vor einem kleineren operativen Eingriff (55).

## E. KOMPLIKATIONEN DER ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE

Im Rahmen der Therapie mit Antikoagulantien sind selbst bei Beachtung der Kontraindikationen sowie bei genügender Überwachung des Patienten Komplikationen - Blutungen und Nebenwirkungen verschiedener Art - nie ganz zu vermeiden. Dies gilt auch für thromboembolische Ereignisse trotz Gerinnungshemmung durch Antikoagulantien.

Die mit der Antikoagulantien-Therapie verbundenen Komplikationen stellen nicht nur eine Funktion der erfaßten Anzahl der Patienten, sondern auch der Behandlungsdauer jedes Patienten dar (191); daher ist die Beurteilung nach Patiententagen, -monaten oder -jahren zweckmäßig (47). Allerdings geben die meisten Statistiken Prozentwerte an, wobei die Behandlungsdauer oft nicht mitgeteilt wird.

### I. Blutungskomplikationen

Die wichtigsten Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie sind die Blutungen. Die Blutungshäufigkeit bei der Therapie mit Antikoagulantien ist schwer festzusetzen, da sie durch eine Reihe von Faktoren beeinflußt wird. Einmal spielen das Ausmaß der Gerinnungshemmung und der Zustand der Gefäße eine wichtige Rolle (107). Die Antikoagulantien bewirken an sich bereits über eine Hemmung der Blutgerinnungstendenz eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität. Sie begünstigen dadurch das Auftreten einer Blutung in dem Maße, wie sie in die latente Gerinnung eingreifen und das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse zugunsten letzterer verschieben.

Weiterhin sind aber auch die Auswahl der Patienten, die Sorgfalt und Erfahrung des Arztes sowie die Verläßlichkeit der angewandten Methode zur Kontrolle der Gerinnungshemmung von entscheidender Bedeutung für das Auftreten von Blutungen (134).

Für viele schwere oder tödliche Blutungskomplikationen sind andererseits auch mangelnde Sorgfalt und fehlendes Verständnis des Patienten verantwortlich zu machen (134). Auch bleiben manche Patienten - besonders solche unter Langzeitbehandlung - nicht unter ärztlicher Überwachung.

Schwächezustand, Schweißausbrüche, Durst, kleiner schneller Puls, Blutdruckabfall, Blässe, Inappetenz und Temperaturerhöhung können Zeichen einer okkulten Blutung sein (178).

Die bei der Therapie mit Antikoagulantien auftretenden Blutungen betreffen vor allem die Haut, die Muskeln, Wunden, den Urogenitaltrakt, den Verdauungstrakt, die Gelenke, Pleura- und Pericardhöhle, den Retroperitonealraum sowie das Zentralnervensystem und seine Häute.

Die im zentralen und peripheren Nervensystem auftretenden Blutungen werden im speziellen Teil ("Neurologische Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie") besprochen.

Thies et al. (180) geben folgende Richtlinien für die Behandlung durch Antikoagulantien verursachter Blutungen:
1. Leichte Blutungen erfordern noch keine Antidote. Eine weitere Antikoagulantien-Medikation sollte erst bei Hämostase erfolgen.

2. Bei mittelschweren Blutungen - bei stärkerem, jedoch nicht bedrohlichem Blutverlust mit geringen Anämiezeichen - entscheidet das Befinden des Patienten, ob Antidote gegeben werden müssen oder ob noch abgewartet werden kann. Um einem Venenkollaps vorzubeugen, ist das Anlegen einer Infusion ratsam.

3. Bei schweren Blutungen - bei starkem, bedrohlichem Blutverlust mit Zeichen der Anämie - ist rasches Handeln höchstes Gebot. Zunächst muß eine Infusion angelegt werden, um bei einem Venenkollaps keine kostbare Zeit durch eine Venaesectio zu verlieren; welches Antikoagulans die Blutung verursachte, spielt dabei keine Rolle. Dann ist das Antidot zu geben und eine Bluttransfusion anzuschließen.

## 1. Blutungen bei der Therapie mit Heparin und Heparinoiden

Duff et al. (34) und R. Jürgens (77) geben eine Blutungshäufigkeit nach Heparin bzw. Heparinoiden von etwa 1 % an.

Matis und Mayer (110) behandelten 1506 Patienten mit Thrombocid; bei der Therapie tiefer Beinvenenthrombosen wurden Blutungen in 7 %, bei der Prophylaxe in 1,7 % der Fälle beobachtet.

Merz (114) gibt bei der Anwendung von Heparin in der Geburtshilfe eine Blutungsfrequenz von 17 % an; in der postoperativen Gynäkologie wurden in 29 % der Fälle Blutungen beobachtet.

Wegen Thromboembolien behandelte Stamm (172) gynäkologische und obstetrische Patientinnen mit intravenösen Heparin-Injektionen. Die Dauer der Behandlung betrug mindestens 3 Wochen, die Dosierung mindestens 40 000 I.E. Heparin pro die. Bei dieser relativ hohen Dosierung traten in 35 % der Fälle Blutungen auf, die jedoch weitgehend harmlos waren. In weniger als 5 % der Fälle mußte die Heparinbehandlung abgebrochen werden.

Hiilesmaa und Zilliacus (65) behandelten 56 Schwangere wegen Thromboembolien mit Heparin, das in der Gravidität das gerinnungshemmende Medikament der Wahl ist. Die Dauer der Therapie betrug 10 Tage, die mittlere Gesamtdosis 240 000 I.E. Bei dieser niedrigen Dosierung (durchschnittlich 24 000 I.E. Heparin pro die) wurden keine Blutungskomplikationen beobachtet; auch bei den Feten stellte man keine Schäden fest.

Uhlmann (182) sah bei der Behandlung thromboembolischer Komplikationen nach gynäkologischen Operationen mit Heparin in niedriger Dosierung (30 000 I.E. pro die) keine gefährlichen Nachblutungen. Bei Auftreten leichter Blutungen wurde die Behandlung in noch niedrigerer Dosierung fortgeführt.

Weseley et al. (192) beobachteten bei 2 Patientinnen, die mit Heparin bzw. Heparin und Dicumarol behandelt worden waren, massive intraperitoneale Blutungen aus Ovarialfollikeln.

Als Ursache für das Auftreten von Blutungen bei der Behandlung mit Heparin bzw. Heparinoiden ist meist eine (reversible) funktionelle Schädigung der Thrombozyten und die Vasoaktivität dieser Medikamente anzusehen; eine Überdosierung dürfte selten in Frage kommen (107).

Intravenöse intermittierende Gaben von Heparin(oiden) führen am seltensten zu Blutungen (107).

Durch Heparin bzw. Heparinoide bedingte Blutungen sind in der Regel einfach zu bekämpfen. Wenn nicht mit intensiveren Kumulationserscheinungen gerechnet werden muß (also bei nicht zu langer Heparin-Medikation), wird man sich bei Blutungen nach intravenösen Heparin-Injektionen meist mit dem Absetzen des Medikaments begnügen (107). Zur Bekämpfung schwerer heparinbedingter Blutungen kann Protaminsulfat in 1 %iger Lösung intravenös oder in 5 %iger Lösung intramuskulär gegeben werden (1). 1 mg Heparin (= 100 I.E.) wird von 1 mg Protaminsulfat neutralisiert (1). Um beispielsweise die Wirkung von 10 000 I.E. (= 100 mg) Heparin aufzuheben, injiziert man 10 ml der 1 %igen Protaminsulfatlösung intravenös. Zur Neutralisierung der Heparinwirkung eignet sich auch Polybren (178).

2. Blutungen bei der Therapie mit Cumarin- und Indandion-Derivaten

Bei der Therapie mit Cumarinen und Indandionen muß man eine kurzfristige Behandlung meist stationärer Patienten von einer Langzeitbehandlung ambulanter Patienten trennen. Auch unter günstigen Bedingungen wird man bei der Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien häufiger Blutungen beobachten als bei der kurzfristigen Therapie. Bei der Langzeitbehandlung nimmt der Patient das Medikament in Tablettenform

selbst ein; die Laborkontrollen werden in größeren Intervallen durchgeführt. Weiterhin ist der Patient unter Langzeittherapie in größerem Ausmaß den Zufällen des täglichen Lebens ausgesetzt als der in der Klinik behandelte Patient unter strenger Überwachung (134). Bei der Langzeitbehandlung herrschen auch insofern andere Verhältnisse, als Blutungen nicht einem selektiven Mangel an Gerinnungsfaktoren zuzuschreiben sind; zu Beginn einer Therapie mit Cumarinen können dagegen Blutungen durch einen kombinierten Faktor-VII- und Faktor-IX-Mangel bedingt sein (92). Bestimmte Medikamente (z.B. Salizylate, Phenylbutazon, Antibiotika) können das Blutungsrisiko bei einer Therapie mit Cumarinen und Indandionen erhöhen (vgl. "Antikoagulantien-Therapie"!).

Für eine Langzeitbehandlung ausgewählte Patienten müssen einsichtig, verläßlich, kooperativ und bezüglich des Blutungsrisikos informiert sein (134).

Bei der Bestimmung des Quick-Werts bei ein und demselben (ambulanten) Patienten durch verschiedene Laboratorien können sich erhebliche Differenzen ergeben (vgl. "Überwachung der Antikoagulantien-Therapie"!); Irrtümer in der Dosierung können die Folge sein (134). So werden Patienten mit schweren Blutungen bei niedrigen Quick-Werten in die Klinik eingewiesen; bei diesen Patienten wurde häufig kurz vor Einsetzen der Blutung durch ein anderes Laboratorium ein "normaler" Quick-Wert bestimmt, der zu einer Fehleinschätzung der erforderlichen Dosis Veranlassung gab. Auf Grund eines einzigen hohen Quick-Werts sollten daher keine großen Veränderungen in der Dosierung vorgenommen werden (134).

Wenn auch mit schweren Blutungen eher bei niedrigem Quick-Wert (stärker verlängerter Thromboplastinzeit) zu rechnen ist, so ist doch zumindest bei leichten Blutungen eine direkte Korrelation mit dem Quick-Wert nicht feststellbar (47). Rodman et al. (151) beobachteten 23 Blutungen (Tabelle 7); bei 19 Blutungen lag der Quick-Wert im

therapeutischen Bereich und nur bei 4 Blutungen unter 10 %. Smith et al. (167) kommen zu dem gleichen Ergebnis: "The occurrence of bleeding correlated poorly with the prothrombin level".

Selbst bei Quick-Werten unter 10 % kommen Blutungen in der ersten Woche einer Antikoagulantien-Therapie kaum vor, später dagegen häufig bei Werten im therapeutischen Bereich (134).

Sevitt und Innes (162) unterzogen 1162 Patienten mit Verletzungen einer Thromboseprophylaxe mit Phenindione. Bei 562 Patienten wurde die Gerinnungshemmung mit Hilfe des Thrombotests kontrolliert; man strebte einen Wert von 10 - 25 % an. Bei 600 Patienten bestimmte man die Thromboplastinzeit; bei 298 Patienten wurde eine Verlängerung der Thromboplastinzeit auf das 2-3fache, bei 302 Patienten auf das 2-2$\frac{1}{2}$fache des Normalwerts angestrebt. Bei der Kontrolle mit dem Thrombotest kamen weniger Blutungen (6,7 %; 3,2 % schwerere Blutungen) vor als bei der Bestimmung der Thromboplastinzeit (18 %; 9,8 % schwerere Blutungen). Weiterhin traten bei einer auf das 2-3fache verlängerten Thromboplastinzeit doppelt so viele schwere Blutungen auf als bei einer Verlängerung des Normalwerts auf das 2-2$\frac{1}{2}$fache. Bei den mit dem Thrombotest und bei den durch Bestimmung der Thromboplastinzeit kontrollierten Patienten kam es zu je einer cerebralen Blutung; die Thromboplastinzeit war dabei auf das 2-3fache des Normalwerts verlängert.

Bei der Behandlung mit Cumarin-Derivaten ist das häufigste Symptom einer Blutung eine Mikrohämaturie; massive Hämaturien sind seltener. Wenn die Hämaturie mit Nierenkoliken einhergeht, darf man die Blutungsquelle im Nierenbecken oder -parenchym vermuten; sonst bleibt der genaue urologische Blutungsort unbekannt (198). Es folgen der Häufigkeit nach Hämatome der Haut und der Muskulatur sowie Hämorrhagien der Schleimhäute von Nase, Mund und Rachen. Selten, aber klinisch

am schwersten wiegend, sind die Blutungen im Bereich des Zentralnervensystems einschließlich seiner Häute, Blutungen im Bauchraum, intra- und retroperitoneale sowie intramurale intestinale Hämatome und Blutungen aus benignen oder malignen Ulzerationen in den verschiedenen Organen.

Lasch (85) behandelte 170 Patienten wegen Herzinfarkt oder schweren peripheren Thrombosen mit Marcumar oder Sintrom. Bei 24 Patienten wurden als Frühzeichen einer während der Antikoagulantien-Therapie in die Bauchorgane auftretenden Blutung akute abdominelle Beschwerden beobachtet. Das Krankheitsbild war das einer schweren akuten Gastritis oder einer akuten Cholecystopathie oder eines Subileus mit Darmparalyse oder eines plötzlich auftretenden schweren Schocks im Sinne einer akuten Nebenniereninsuffizienz; stets trat eine Mikrohämaturie auf. Es handelte sich um Blutungen in die Magenschleimhaut, die Nieren, den Darm, die Leber und die Nebennieren.

Michaels (116) registrierte bei 5 mit Antikoagulantien behandelten Patienten gastrointestinale Blutungen, die durch einen Tumor bedingt waren.

Thies et al. (180) verabreichten seit 1948 bei der Thromboseprophylaxe nach Operationen bzw. Unfällen Cumarin-Derivate und zeitweise zusätzlich Heparin oder Neodym an 12 551 Patienten. Mit der Antikoagulantien-Prophylaxe begann man fast immer am zweiten oder dritten Tag nach den Operationen bzw. Unfällen. Auf Grund der zunehmenden Erfahrung konnte die Blutungsfrequenz von 4,6 % auf 0,4 % gesenkt werden (Tabelle 6). Diese Prozentzahlen enthalten neben den großen Blutungen auch die verhältnismäßig viel häufigeren kleinen Hämatome im Wundgebiet. Nach Magenoperationen ging die Blutungshäufigkeit von 7,5 % auf 1,5 %, nach Rektumamputationen von 5,8 % auf 1,4 % und nach Gallenoperationen von 2,9 % auf 0,5 % zurück; bei den Unfallverletzten betrug die Blutungshäufigkeit 0,3 %. Bei den Unfallverletzten traten

3 schwere Blutungen auf; die Blutungsquelle war einmal ein nicht erkanntes Magengeschwür, einmal ein nicht erkanntes Dickdarmkarzinom und einmal ein ebenfalls nicht erkanntes Portiokarzinom. Während der Thrombosetherapie mit Antikoagulantien - insgesamt wurden seit 1948 1798 Patienten behandelt - traten Blutungen in 0,35 % der Fälle auf. 3 Blutungen - 2 Hirnblutungen und 1 Magenblutung - hatten einen letalen Ausgang.

Waaler (185) sah bei der Langzeitbehandlung der Angina pectoris mit Antikoagulantien 33 bedeutendere Blutungen (Tabelle 9). 2 Patienten mit Melaena hatten Ulzera im Verdauungstrakt; Hämaturie trat 2 mal bei einer Cystopyelitis und 2 mal bei einem Ureterstein auf; 1 mal kam Hämoptyse bei einem Patienten mit Bronchiektasen vor; 1 mal hatte eine Zahnextraktion eine Blutung zur Folge. Die übrigen 25 bedeutenderen Blutungen traten bei Patienten auf, bei denen keine lokale Ursache gefunden werden konnte; die Blutungshäufigkeit ist unter Berücksichtigung nur dieser Blutungen mit 1 Blutung auf 324 Patientenmonate sehr niedrig.

Keyes et al. (79) beobachteten bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts mit oralen Antikoagulantien (vorwiegend Dicumarol) Blutungskomplikationen in 42,2 % der Fälle (Tabelle 8). Bei 16 Patienten (13,2 %) waren die Blutungen schwererer Natur: bei 6 Patienten betrafen die Blutungen die Niere, bei je 3 Patienten den Magen-Darm-Trakt bzw. die Haut, bei je 1 Patienten den Mund bzw. den Retroperitonealraum; bei 1 Patienten traten Verletzungsblutungen auf; bei 1 Patienten waren die Blutungen generalisiert.

Nichol et al. (126) beobachteten bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts mit oralen Antikoagulantien (vorwiegend Dicumarol) bei 220 Patienten (20,1 %) 289 bedeutendere Blutungen (Tabelle 9); 1 Blutung entfiel auf 84,6 Patientenmonate. 6 Blutungen verliefen tödlich; 4 Todesfälle waren einer cerebralen Blutung zuzuschreiben. Die 289 Blutungen verteilen sich folgendermaßen:

| | |
|---|---|
| massive Hämaturien | 110 |
| Hämatome, Ecchymosen | 89 |
| gastrointestinale Blutungen | 28 |
| rektale Blutungen | 19 |
| Menorrhagien | 8 |
| cerebrale Blutungen | 6 |
| retroperitoneale Blutungen | 5 |
| Blutungen an peripheren Nerven | 4 |
| traumatischer Hämothorax | 3 |
| subepicardiale Blutungen | 2 |
| subendocardiale Blutungen | 2 |
| pericardiale Blutungen | 2 |
| andere Lokalisationen | 11 |

Fisher (43) beobachtete bei der Langzeitbehandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Cumarinen (und zeitweise Heparin) insgesamt 78 Blutungen; davon verliefen 8 Blutungen tödlich, 9 waren schwer (Tabelle 9). Bei 3 von den 8 an Blutungen verstorbenen Patienten lag eine schwere Hypertonie mit Werten über 210/115 mm Hg vor; ein weiterer Patient hatte eine leichte Hypertonie. Bei allen 4 an Blutungen verstorbenen Hypertonikern sowie bei 2 weiteren verstorbenen Patienten lag eine übermäßige Gerinnungshemmung vor. Kein Patient mit schweren, nicht tödlichen Blutungen hatte eine schwere Hypertonie. Wenn auch erhöhte Blutdruckwerte zur Häufigkeit der Blutungskomplikation beitrugen, so ist Fisher (43) doch der Ansicht, daß bei einem Quick-Wert von über 15 % Hypertoniker durch Antikoagulantien nicht blutungsgefährdeter sind als Patienten mit einem normalen Blutdruck.

In den Tabellen 6 - 9 wird die Häufigkeit der bei der Therapie mit Cumarin- und Indandion-Derivaten aufgetretenen Blutungskomplikationen aufgezeigt. Bei der Fülle der Untersuchungs- und Erfahrungsberichte über die Antikoagulantien-Therapie können diese Tabellen keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

In Tabelle 6 sind die Veröffentlichungen der Autoren zusammengestellt, die die Art bzw. Dauer der Antikoagulantien-Therapie (stationär oder ambulant bzw. kurz- oder langfristig) nicht mitteilen. Besonders bei den älteren

Publikationen könnte es sich jedoch um eine kurzfristige Behandlung stationärer Patienten gehandelt haben. Mit zunehmender Erfahrung bei der Handhabung gerinnungshemmender Medikamente zeichnet sich eine sinkende Blutungsfrequenz ab. Die Blutungshäufigkeit schwankt zwischen 0,35 und 36 %; schwerere Blutungen traten in ca. 1 - 7,6%, tödliche in 0,17 - 1,1 % der Fälle auf. Bei der Thromboseprophylaxe in der Chirurgie (nach Operationen bzw. Verletzungen) war die Blutungshäufigkeit mit 0,4 - 1,5 % am niedrigsten; bei der Therapie postoperativer Thrombosen betrug sie 0,35 - 4,8 % (tödliche Blutungen 0,17 %). Bei der Behandlung des Myocardinfarkts mit oralen Antikoagulantien schwankt die Blutungsfrequenz zwischen 5,4 und 10,2 %; zu schwereren Blutungen kam es in 7,6 %, zu tödlichen in 1,1 % der Fälle. Bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen ist die Blutungsfrequenz am höchsten; die Angaben schwanken hier zwischen 13 und 36 %.

Die Blutungshäufigkeit bei stationärer bzw. kurzfristiger Therapie mit Cumarinen und Indandionen (Tabelle 7) schwankt zwischen 5 und 21 %; schwerere Blutungen traten in etwa 2 % der Fälle auf. Auch hier ist die Blutungsfrequenz bei der postoperativen Thromboseprophylaxe am niedrigsten (5 %) und bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen am höchsten (21 %). Bei der Therapie cerebraler Gefäßerkrankungen kam es in 2,6 % der Fälle zu tödlichen Blutungen. Bei Behandlung der Coronarsklerose bzw. des Herzinfarkts mit oralen Antikoagulantien traten Blutungen in etwa 11 % der Fälle auf.

Tabelle 8 zeigt die Blutungsfrequenz bei aumbulanter bzw. Langzeittherapie mit oralen Antikoagulantien. Mit 10,5 - 42,2 % ist die Häufigkeit der Blutungen höher als bei der kurzfristigen Therapie; dies gilt auch für die schwereren Blutungen, die in 1,5 - 16,6 % der behandelten Fälle auftraten. 0,3 % der Blutungen verliefen tödlich. Bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts kam es in

10,5 - 42,2 % der Fälle zu Blutungen, also öfter als bei der kurzfristigen Therapie. Dagegen scheinen bei der Langzeitbehandlung cerebraler Gefäßerkrankungen Blutungen mit 18,2 - 22 % nicht häufiger aufzutreten als bei der Kurzzeittherapie bzw. nicht häufiger als bei der Langzeitbehandlung anderer Erkrankungen.

In Tabelle 9 werden die bei der Langzeitbehandlung mit Cumarinen und Indandionen aufgetretenen Blutungen unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsdauer zusammengestellt. Es wird der Zeitraum (in Patientenmonaten) angegeben, in dem 1 Blutung auftrat. Marx (105) gibt mit 1 Blutung auf 219,2 Patientenmonate eine extrem niedrige Blutungsfrequenz an; andere Autoren registrierten 1 Blutung in 14,2 - 94,7 Patientenmonaten. Die Häufigkeit bedeutenderer Blutungen ist ebenfalls bei Marx (105) am niedrigsten (1 bedeutendere Blutung auf 2850 Patientenmonate); im übrigen wird 1 bedeutendere Blutung auf 22,5 - 244,8 Patientenmonate angegeben. 1 tödliche Blutung wurde in 138 - 4075,7 Patientenmonaten beobachtet. Bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts bzw. der Angina pectoris trat 1 Blutung in 42,6 - 94,7 Patientenmonaten (1 bedeutendere Blutung in 84,6 - 244,8 Patientenmonaten, 1 tödliche Blutung in 4075,7 Patientenmonaten) auf. Die Blutungsfrequenz bei der Langzeittherapie cerebraler Gefäßerkrankungen mit Cumarinen und Indandionen ist höher: 1 Blutung auf 14,2 - 49,6 Patientenmonate, 1 bedeutendere Blutung auf 22,5 - 75,2 Patientenmonate, 1 tödliche Blutung auf 138 - 181,4 Patientenmonate.

Bei einer größeren Anzahl behandelter Patienten zeigt sich, daß - entgegen den in Tabelle 8 angegebenen Prozentwerten - auch bei einer Langzeittherapie cerebraler Gefäßerkrankungen mit oralen Antikoagulantien die Blutungsfrequenz höher ist als bei Behandlung anderer Erkrankungen.

Tabelle 6: Blutungshäufigkeit bei der Therapie mit Cumarinen und Indandionen

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen | Patienten mit Blutungen (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| E.V. Allen et al. (6) | - | Dicumarol | 368 | - | schwerere B.: 14 - 3,8 %<br>leichtere B.: 17 - 4,6 % |
| E.V. Allen et al. (7) | - | Dicumarol | 2307 | - | schwerere B.: 1,8 %<br>leichtere B.: 3,4 % |
| Seitz und Seeberger (161) | internistisch | Marcumar | über 1000 | - | schwerere B.: 11 - etwa 1 % |
| Sonnenberg und Zapfe (168) | akuter Myocardinfarkt | Cumarine (+ Thrombocid) | 137 | - | 10,2 % |
| Mickerson (117) | meist Myocardinfarkt | Phenindione | 92 | - | schwerere B.: 7 - 7,6 %<br>davon tödlich: 1 - 1,1 %<br>leichtere B.: 0 - 0 % |
| Conrad und Rothermich (28) | Myocardinfarkt | orale Antikoagulantien | 146 | - | 5,4 % |
| Jorpes (74) | Thrombose | Dicumarol | - | - | 3 - 4 % |
| Bruzelius (24) | postoperative Thrombose | Dicumarol | 1656 | - | 4,8 % |
| Rehn und Halse (149) | postoperative Thrombose-prophylaxe | Dicumarol | - | - | 1,5 % |

Tabelle 6 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen | Patienten mit Blutungen B.) |
|---|---|---|---|---|---|
| Zukschwerdt und Thies (203) | Thromboseprophylaxe und -therapie nach Operationen und Verletzungen | Marcumar (+ Heparin bzw. Thrombocid) | 7623 | - | 1 % |
| Thies et al. (180) | Thromboseprophylaxe nach Operationen und Verletzungen | Cumarin-Derivate (+ Heparin bzw. Neodym) | 12551 | - | 0,4 % |
| | Thrombosetherapie nach Operationen und Verletzungen | Cumarin-Derivate (+ Heparin bzw. Neodym) | 1798 | - | ,35 % davon tödlich: 3 - 0,17 % |
| Uhlmann (182) | Thromboseprophylaxe nach gynäkologischen Operationen | orale Antikoagulantien | 1097[1)] | - | 82 - 7,5 % |
| Fisher (42) | cerebrale Gefäßerkrankungen | meist Dicumarol | 58 | 6 | - |
| Vastola und Frugh (184) | cerebrale Gefäßerkrankungen | Coumadin (+ Heparin) | 55 | - | - 36 % |

1) 436 Patientinnen ohne Antikoagulantien: Blutungen bei 41 Patientinnen (9,4 %)

Tabelle 6 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen | Patienten mit Blutungen (B.) |
|---|---|---|---|---|---|
| Groch (50) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | orale Antikoa-gulantien | 92[2)] | - | 18 - 19,6 % |
| McDevitt et al. (112) | cerebrale Thrombose | Dicumarol, Warfarin | 53[3)] | - | 13 % |

2) 89 Kontrollpatienten: bei 1 Patienten (1,1 %) tödliche cerebrale Blutung

3) 51 Kontrollpatienten: Blutungen in 2 % der Fälle

Tabelle 7: Blutungshäufigkeit bei stationärer bzw. kurzfristiger Therapie mit Cumarinen und Indandionen

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen | Patienten mit Blutungen (B.) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Peyman (140) | - | Cumarine | stationär | 180 | 30 | 29 - 16 % |
| Preston et al. (141) | - | Phenyl-indandion | stationär | 74 | - | meist leichtere B.: 5 - 6,8% |
| Rodman et al. (151) | - | orale Anti-koagulantien | 25 Tage/ Patient | 287 | - | schwerere B.: 6 - 2 %<br>leichtere B.: 17 - 6 % |
| Smith et al. (167) | internistisch | Cumarine und Indandione | 25,7 Tage/ Patient | 230 | - | schwerere B.: 5 - 2,1 %<br>leichtere B.: 24 - 10,4 % |
| Shapiro et al. (163) | internistisch | Dicumarol, Coumadin | 20,2 Tage/ Patient | 200 | 19 (1 Blutung auf 213 Patiententage) | - |
| Gilchrist und Tulloch (45) | Coronarsklerose | Cumarine | stationär | 3[illegible]1 | - | 11 % |
| Manchester und Rabkin (96) | Myocardinfarkt | Dicumarol | stationär | 150[1)] | - | 16 - 10,6 % |
| E.V. Allen (5) | postoperative Thrombo:eprophylaxe | Dicumarol | stationär | 1688 | - | schwerere B.: 1,9 %<br>leichtere B.: 3,1 % |
| Marquardsen et al. (98) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | orale Anti-koagulantien | kurzfristig | 152 | - | 32 - 21 %<br>davon tödlich: 4 - 2,6 % |

1) 150 Kontrollpatienten: Blutungen bei 2 Patienten (1,33 %)

**Tabelle 8:** Blutungshäufigkeit bei ambulanter bzw. Langzeittherapie mit Cumarinen und Indandionen

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen | Patienten mit Blutungen (B.) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Stephens (173) | - | orale Antikoagulantien | ambulant | 181 | - | schwerere B.: 7 %<br>leichtere B.: 20 % |
| Peyman (140) | - | Cumarine | ambulant | 34 | 19 | 8 - 23 % |
| Olwin und Paul (127) | internistisch | Cumarine und Indandione | Langzeit-behandlung | 70 | - | 9 - 12,9 % |
| Hartert und Lasch (63) | internistisch (152 Herzinfarkte) | orale Antikoagulantien | Langzeit-behandlung | 337 | - | schwerere B.: 1,5 %<br>davon tödlich: 1 - 0,3 %<br>leichtere B.: 15,4 % |
| Thies (179) | internistisch und chirurgisch | Marcumar | Langzeit-behandlung | 377 | mäßige: 7 | - |
| Dedichen (31) | Coronarsklerose | Phenyl-indandion | Langzeit-behandlung (ambulant) | 55 | tödlich: 1<br>schwerere: 3 | - |
| Nichol und Borg (125) | Myocardinfarkt | Dicumarol | Langzeit-behandlung | 78 | - | 28 - 35,8 %<br>schwere B.: 13 - 16,6 % |
| Bay et al. (17) | meist Myocardinfarkt | orale Antikoagulantien | 1,1 Jahr/ Patient (ambulant) | 115 | - | 12 - 10,5 % |

Tabelle 8 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen | Patienten mit Blutungen (B.) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Suzman et al. (175) | Myocardinfarkt | meist Dicumarol | Langzeit-behandlung | 82 | - | 12 - 14,6 % |
| Keyes et al. (79) | Myocardinfarkt | meist Dicumarol | Langzeit-behandlung | 121 | - leichtere: 38 | schwerere B.: 16 - 13,2 % leichtere B.: 35 - 29 % |
| Goossens (47) | arterielle Durch-blutungsstörungen | Marcumar | Langzeit-behandlung | 115 | - | leichtere B.: 26 - 23 % |
| Groch et al. (52) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | Dicumarol, Warfarin | 21,4 Monate/ Patient | 92[1)] | - | 20 - 22 % |
| Hill et al. (67) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | Phenindione (Dinderan) | Langzeit-behandlung | 66 | - | 12 - 18,2 % |

[1)] 97 Kontrollpatienten (Beobachtungsdauer 18,7 Monate/Patient): 1 tödliche intracerebrale Blutung (1 %)

Tabelle 9: Blutungshäufigkeit bei der Langzeittherapie mit Cumarinen und Indandionen

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Behandlungsdauer gesamt | Behandlungsdauer pro Patient | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Tulloch und Wright (181) | internistisch | Dicumarol, Tromexan | 2163,6 Patientenmonate (180,3 Patientenjahre) | 9,53 Monate | 227 | 70 - 1 Blutung auf 30,9 Patientenmonate |
| Scharpff (156) | internistisch | Marcumar | 1248 Patientenmonate (104 Patientenjahre) | 31,2 Monate | 40 | schwerere: 7 - 1 Blutung auf 178,3 Patientenmonate |
| Marx (105) | internistisch | Cumarine und Indandione | 2850 Patientenmonate (237,5 Patientenjahre | 18,75 Monate | 152 | gesamt: 13 - 1 Blutung auf 219,2 Patientenmonate<br>schwerere: 1 - 1 Blutung auf 2850 Patientenmonate |
| Deutsch und Fischer (33) | überwiegend internistisch | Cumarine und Indandione (überwiegend Marcumar) | 1847,1 Patientenmonate (55412 Patiententage) | 3,5 Monate | 528 | 38 - 1 Blutung auf 48,6 Patientenmonate |
| Waaler (185) | Angina pectoris | Dicumarol, Phenylindandion | 8040 Patientenmonate (670 Patientenjahre) | 29,2 Monate | 275 | schwerere: 33 - 1 Blutung auf 244,8 Patientenmonate |

Tabelle 9 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Behandlungsdauer gesamt | Behandlungsdauer pro Patient | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Beamish und Storrie (18) | drohender Myocardinfarkt | Cumarine und Indandione | 1621 Patientenmonate | 19,1 Monate | 85 | 37 - 1 Blutung auf 43,8 Patientenmonate |
| Bjerkelund (22) | Myocardinfarkt | Dicumarol | 5020 Patientenmonate (418,33 Patientenjahre) | 42,2 Monate | 119 | gesamt: 53 - 1 Blutung auf 94,7 Patientenmonate<br>mäßige bzw. schwere: 32 - 1 Blutung auf 157 Patientenmonate |
| Nichol et al. (126) | Myocardinfarkt | meist Dicumarol | 24454 Patientenmonate | 22,4 Monate | 1091 | schwerere: 289 - 1 Blutung auf 84,6 Patientenmonate<br>davon tödlich: 6 - 1 tödliche Blutung auf 4078,7 Patientenmonate |
| Harvald et al. (64) | Myocardinfarkt | Cumarine | 4350 Patientenmonate | 30 Monate | 145[1)] | 102 - 1 Blutung auf 42,6 Patientenmonate |
| I.S. Wright und Mc Devitt (200) | cerebrale Gefäßerkrankungen | vorwiegend orale Antikoagulantien | 1162 Patientenmonate | 20,4 Monate | 57 | 29 - 1 Blutung auf 40 Patientenmonate |

1) 170 Kontrollpatienten (Placebo-Therapie 5415 Patientenmonate, etwa 32 Monate/Patient):
11 Blutungen (1 Blutung auf 492 Patientenmonate)

Tabelle 9 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Behandlungsdauer gesamt | Behandlungsdauer pro Patient | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| McDevitt et al. (111) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | meist Dicumarol | 2532 Patienten-monate | 25,3 Monate | 100 | 51 - 1 Blutung auf 49,6 Patientenmonate |
| R.N. Baker (14) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | Coumadin, Dicumarol | 725,4 Patienten-monate | 9,3 Monate | 78[2] | gesamt: 31 - 1 Blutung auf 23,4 Patienten-monate<br>schwerere: 10 - 1 Blutung auf 72,5 Patienten-monate<br>davon tödlich: 4 - 1 Blutung auf 181,4 Patientenmonate |
| Fisher (43) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | Dicumarol (+ Heparin), Coumadin | 1104 Patienten-monate | 5,6 Monate | 195[3] | gesamt: 78 - 1 Blutung auf 14,2 Patientenmonate<br>bedeutendere: 49 (1 Blutung auf 22,5 Patienten-monate)<br>davon tödlich: 9 - 1 Blutung auf 138 Patienten-monate<br>schwer: 9 - 1 Blutung auf 122,6 Patientenmonate<br>mäßig: 32 - 1 Blutung auf 34,5 Patientenmonate |

2) 77 Kontrollpatienten (Beobachtungsdauer 985,6 Patientenmonate, 12,8 Monate/Patient): 5 Blutungen (1 Blutung auf 197 Patientenmonate)

3) 182 Kontrollpatienten (Beobachtungsdauer 1243 Patientenmonate, 6,8 Monate/Patient): 8 Blutungen (1 Blutung auf 155,4 Patientenmonate)

**Tabelle 9** (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Behandlungsdauer gesamt | Behandlungsdauer pro Patient | Anzahl der behandelten Patienten | Anzahl der Blutungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Baker et al. (15) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | Dicumarol (+Heparin), Coumadin | 2481 Patienten-monate | 11,2 Monate | 222 | gesamt: 78 - 1 Blutung auf 31,8 Patienten-monate<br>tödlich oder schwer: 28 - 1 Blutung auf 88,6 Patientenmonate |

Abgesehen von den durch ein nachweisbares Trauma eindeutig gegebenen Ursachen treten die meisten Blutungskomplikationen charakteristischer Weise ohne erkennbare äußere Ursache gleichsam spontan auf (198). Die Blutungen erfolgen in vielen Fällen nicht aus einem intakten Organbezirk heraus, sondern lokalisieren sich in einem pathologisch veränderten Gefäßgebiet, wie es bei den Blutungen aus unerkannten ulzerierten Tumoren oder aus Magengeschwüren besonders augenfällig ist. Bei einer weiteren Kategorie von Blutungen sind weder nennenswerte Traumen noch lokale ulzeröse Prozesse nachweisbar, wie vor allem bei den meisten Blutungen im Bereich des Zentralnervensystems oder der Harnwege. Hirnblutungen manifestieren sich oft bei Hochdruckkranken, so daß man die Gefäßveränderungen dieser Krankheit als pathogenetisches Moment herausstellen kann. Ob bei den Hämaturien ebenfalls entsprechende Gefäßwandläsionen anzunehmen sind oder ob Schleimhautdefekte die Hauptrolle spielen, scheint unbekannt zu sein; man kann hierbei auch noch die gesteigerte Gefäßdurchlässigkeit für Erythrozyten als pathogenetischen Faktor postulieren (198). Je ausgeprägter die vorgegebene oder traumatisch bedingte Gefäßwandalteration ist, desto geringere Defekte im Gerinnungssystem genügen zur klinischen Manifestierung der Blutung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die wesentlichen Ursachen der bei einer Behandlung mit Cumarin- und Indandion-Derivaten auftretenden Blutungen echte Überdosierungen (Mißbrauch des Medikaments), mangelhafte Überwachung bzw. Überwachungstechnik, relative Überdosierungen (z.B. bei zusätzlich angewendeten Medikamenten: Breitbandantibiotika, Phenylbutazon u.a.), unerkannte Nierensteine und Tumoren sowie in Einzelfällen dissoziierte Wirkung der Präparate auf Gerinnungsfaktoren sind (105).

Für die Behandlung aufgetretener Blutungen gelten die oben skizzierten Richtlinien. Das wirksame Antidot der Cumarine

und Indandione ist das parenteral zu verabreichende, fettlösliche Vitamin $K_1$ (Konakion von Hoffmann-La Roche; Mephyton von Merck Sharp & Dohme). Matis (107) gibt vom Ausmaß der Gerinnungshemmung (Quick-Wert) abhängige Dosen Vitamin $K_1$ an:

| Quick-Wert | Vitamin $K_1$ |
|---|---|
| etwa 10 % | 5 mg |
| etwa 5 % | 10 mg |
| etwa 2,5 % | 50 mg |

3. Blutungen bei der therapeutischen Fibrinolyse

Amery et al. (8) behandelten 20 Patienten wegen frischer Verschlüsse peripherer Arterien mit Streptokinase in relativ hoher Dosierung (durchschnittlich 1 300 000 Einheiten pro die). Außer Ecchymosen an den Punktionsstellen, die ziemlich regelmäßig auftraten, wurden bei 7 Patienten schwere Blutungen beobachtet: 1 Patient mit Hypertonie starb an einer intrakraniellen Blutung; in 3 Fällen entwickelte sich ein massives Hämatom um den intraarteriellen Katheter; in 1 Fall beobachtete man einen beträchtlichen Blutverlust aus einer 12 Stunden alten Operationswunde; 1 Patient hatte massive retroperitoneale Hämatome nach einer translumbalen Aortographie; bei 1 Patienten kam es in den unteren Rückenpartien zu ausgedehnten Ecchymosen, die man mit einer intramuskulären Injektion in Verbindung brachte. Auffallend ist die Tatsache, daß neben der Blutung aus der Operationswunde 5 Blutungen an Punktionsstellen, also 6 der insgesamt 7 Blutungen in traumatisch geschädigten Gefäßabschnitten entstanden.

Thies et al. (180) behandelten 181 Operierte bzw. Verletzte mit Fibrinolytika. Bei 2 Patienten traten Zahnfleischblutungen auf.

Die Blutungen bei der therapeutischen Fibrinolyse nehmen eine gewisse Sonderstellung ein. Sie sind klinisch in der

Mehrzahl an traumatische Gefäßverletzungen gebunden, z.B. an Gefäßpunktionen (siehe oben!). Man kann diese Blutungen pathogenetisch nicht nur auf die Auflösung von Wundfibringerinnseln zurückführen; man muß vielmehr die fibrinolytischen Abbauprodukte berücksichtigen, die die Fibrinpolymerisation behindern sowie das Thrombin und vielleicht auch manche Thrombozytenfunktionen beeinträchtigen. Der Abfall gerinnungsfördernder Faktoren, der im Verlauf einer lang dauernden Plasminämie auftreten kann, dürfte dagegen in seiner Bedeutung zurücktreten (198).

Für die Behandlung schwererer, durch Fibrinolytika verursachter Blutungen stehen Fibrinogen und als Antidot die ε-Aminocapronsäure zur Verfügung (53, 180).

II. Nebenwirkungen

Antikoagulantien rufen Unverträglichkeitserscheinungen und allergische Symptome in bis zu 10 % der Fälle hervor (203).

Bei der Anwendung von Heparin werden gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen - zuweilen mit Schmerzkrisen - beobachtet; ein schwerer anaphylaktischer Schock ist selten. Nach längerer Anwendung von Heparinoiden können als toxische Nebenwirkungen u.a. Kollaps und Nausea auftreten.

Bei den Cumarinen kommt es kaum zu Unverträglichkeitserscheinungen; doch treten mitunter mehr oder minder ausgedehnte peristatische Zirkulationsstörungen in der Haut und den darunter liegenden Weichteilen mit Neigung zu Hämatombildung und Nekrose auf. Die Indandione gelten als besonders toxisch; u.a. wurden Agranulozytosen beschrieben.

Als Nebenwirkungen der seltenen Erden werden bisweilen Temperaturerhöhungen beobachtet (177).

Pyrogene und allergische Nebenreaktionen beeinträchtigen in den letzten Jahren die Therapie mit Streptokinase nicht mehr wesentlich.

1. Nebenwirkungen der Heparine und Heparinoide

Allergische Reaktionen wurden auf Heparin beobachtet (74). Auch nach Thrombocid können Überempfindlichkeitsreaktionen (Schüttelfrost, Ohrensausen) auftreten (40).

Man schätzt die Frequenz aller Unverträglichkeitserscheinungen nach Heparin auf rund 10 %, wobei in 0,3 % ein Übergang auf Cumarine nötig ist und in weiteren 0,3 % die Antikoagulantien-Therapie abgebrochen werden muß (172). Stamm (172) beobachtete bei 876 Heparin-Behandlungen 102 mal Unverträglichkeitssymptome. Es kam zu Kopfschmerzen, Übelkeit, vegetativen Sensationen, Pruritus, rheumatischen Schmerzen, gelegentlich zu Gefäßspasmen und ausnahmsweise zu Schock, Fieber oder Schüttelfrost. Die Symptome traten 10 - 40 Minuten nach der intravenösen Injektion auf und verschwanden nach einigen Stunden wieder. "Häufig wird man bei Kopfweh auf ein Weiterführen der Antikoagulantien verzichten, weil eine Zerebralhämorrhagie nie sicher ausgeschlossen werden kann" (172). Heftige Schmerzen in der Tiefe des Körpers können immer Ausdruck einer inneren Blutung sein und das Absetzen der Antikoagulantien nahelegen.

Die Heparinunverträglichkeit läßt sich meistens, aber nicht immer, durch Wiederaufnahme der Medikation - auch mit einem anderen Heparin- oder auch Heparinoid-Präparat - reproduzieren (172).

Matis und Mayer (110) sahen bei 46 von 1506 mit Thrombocid behandelten Patienten Unverträglichkeitserscheinungen, d.h. in 3,1 % der Fälle; schwere Unverträglichkeitssymptome (Kollaps, Übelkeit, Brechreiz, unerträgliches Hitzegefühl) traten 4 mal nach der ersten Injektion und 3 mal nach Reinjektion auf.

Ein Teil der akuten Unverträglichkeitssymptome (Kollaps, Tachykardie, Schweißausbruch, Krämpfe, Kopfschmerzen) kommt neben einer primären toxischen Wirkung der Heparinoide auf

den Herzmuskel durch die Freisetzung von Histamin (möglicherweise aus den Thrombozyten) zustande (76).

Ein weiterer Nachteil der Heparine und Heparinoide ist der (stets reversible) Haarausfall (110, 168, 203), der ziemlich regelmäßig auftritt (110). Bei der Heparinoid-Therapie betrifft der Haarausfall Frauen etwa 30 % häufiger und stärker als Männer; er setzt etwa 6 Wochen nach Therapiebeginn an den Schläfen ein und kann unter Umständen bis zur totalen Glatzenbildung führen (76).

2. Nebenwirkungen der Cumarin- und Indandion-Derivate

Ernste Nebenwirkungen der Cumarine und Indandione, besonders des Phenylindandions, sind Dermatitis, Hepatitis, Nephritis und Agranulozytosen, die als Überempfindlichkeitsreaktionen aufgefaßt werden und zu Todesfällen führen können. Alle anderen Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Fieber, leichtere enteritische Symptome, Urtikaria, "Rash" und Akkomodationsstörungen, sind bei Verwendung neuerer Präparate mit günstiger therapeutischer Wirkungsbreite sehr selten (104). Die ernsten Nebenwirkungen treten gewöhnlich in den ersten Behandlungsmonaten auf, die leichteren dagegen zu jeder Zeit, wenn auch häufiger zu Beginn der Antikoagulantien-Therapie (23).

Bei der Behandlung mit Cumarinen kann es zu Hautmanifestationen (Erythem, Urtikaria, Dermatitis und Ulzerationen), zu gastrointestinalen Irritationen (unangenehmer Geschmack, Anorexie, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe) und zu Alopezie kommen. Außer der bei der Dicumarol-Therapie auftretenden Dermatitis und den Hautnekrosen bzw. -ulzerationen sind alle Nebenwirkungen leichterer Natur. Todesfälle traten nicht auf (23).

Bruzelius (24) sah bei 1656 mit Dicumarin behandelten Patienten leichte Nebenwirkungen (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, Urtikaria) in 1,3 % der Fälle.

Bei 5 von 14 000 Patienten (in etwa 0,04 %), die mit Marcumar, aber auch mit anderen Medikamenten behandelt wurden, trat Urtikaria auf (178).

Hautnekrosen wurden von Thies (177) bei 14 000 Patienten nur 3 mal (in etwa 0,02 % der Fälle) beobachtet.

Deutsch und Fischer (33) beobachteten in 55 412 Patiententagen 2 mal Hautnekrosen, von denen eine tödlich verlief; weiterhin trat bei einem Patienten ein Ikterus auf.

Nebenwirkungen des Phenylindandions (z.B. Dermatitis, Dyspepsie, Diarrhoe, Stomatitis, Ikterus, Agranulozytose) traten bei 59 von 4455 behandelten Patienten (in 1,3 % der Fälle) auf (128).

Bis zum Jahre 1962 wurde über 138 Patienten berichtet, bei denen es zu Nebenwirkungen nach Phenylindandion gekommen war; 6 Komplikationen hatten einen letalen Ausgang (138). Die wichtigsten Unverträglichkeitsreaktionen waren "Rash", Fieber, Diarrhoe, Agranulozytose, Stomatitis, Ikterus und Nephropathie.

Borchgrevink und Daae (23) fanden in der Literatur 19 Patienten mit ernsten Unverträglichkeitserscheinungen nach Phenylindandion; es starben 5 von 9 Patienten an einer Nephropatie und 3 von 10 Patienten an einer Agranulozytose.

Bei Nebenwirkungen wie Urtikaria, Ekzem, allergischen Reaktionen, Magenunverträglichkeit und Kolitis kann ein Kausalzusammenhang mit der Cumarin- bzw. Indandionwirkung nicht immer sicher angegeben werden, da oft andere Medikamente mit verabreicht werden (47).

### 3. Nebenwirkungen der Streptokinase

Die Streptokinase-Präparate haben in den letzten Jahren einen so hohen Reinigungsgrad erreicht, daß pyrogene und allergische Nebenreaktionen im Gegensatz zur Anfangsaera die therapeutische Fibrinolyse nicht mehr wesentlich beeinträchtigen (159).

Gross et al. (53) behandelten in den Jahren 1958 und 1959 34 Patienten mit insgesamt 211 Streptokinase-Infusionen. Bei 13 Infusionen (6 %) traten geringe Nebenerscheinungen auf; zu stärkeren Nebenerscheinungen, die zur Unterbrechung der Infusion zwangen, kam es bei 19 Infusionen (9 %). Im Zeitraum von 1960 bis 1962 wurden 141 Patienten mit 627 Infusionen behandelt. Zu leichten Nebenerscheinungen kam es bei 5 (0,8 %), zu stärkeren bei 12 Infusionen (2 %) (54).

Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen die Körpertemperatur: Fieberanstieg, mit oder ohne Schüttelfrost, bzw. Frösteln. Daneben wurden, isoliert oder mit Fieber verbunden, Kopf- bzw. Gelenkschmerzen, Unruhe, Übelkeit und Schmerzen im Arm proximal von der Infusionsstelle vermerkt (53). Ein leichtes Absinken des Blutdruckes kann bei jeder Lyse erwartet werden. "Ein stärkeres Absinken des Blutdruckes in späteren Stadien der Lyse ist dagegen immer verdächtig auf sichtbare oder unsichtbare Blutung" (159).

III. Erneute thromboembolische Komplikationen

Nach älteren Literaturangaben (17, 24, 74, 96, 168, 181) schwankt die Häufigkeit trotz therapeutischer Gerinnungshemmung aufgetretener thromboembolischer Komplikationen zwischen 1,4 und 11,4 %.

Manchester und Rabkin (96) behandelten 150 stationäre Herzinfarktpatienten mit Dicumarol; thromboembolische Komplikationen wurden bei 9 Patienten, also in 6 % der Fälle, vermerkt. Dagegen kam es bei 26 von 150 Kontrollpatienten zu thromboembolischen Ereignissen, d.h. in 17,3 %. Von diesen Ergebnissen unterscheiden sich die neuer Untersuchungen, die sich auf eine Antikoagulantien-Langzeittherapie beziehen, kaum.

Hartert und Lasch (63) sahen bei 337 Antikoagulantien-Langzeitbehandlungsfällen (davon wurden 152 Patienten wegen eines Herzinfarkts behandelt) venöse Thrombosen bei 9 %

der 337 Patienten und Reinfarkte bei 5,8 % der 152 Infarktpatienten; die Häufigkeit der bei der Antikoagulantien-Therapie aufgetretenen arteriellen Verschlüsse war nicht zu beurteilen.

Der Wiener Thrombosedienst (33) vermerkte bei 17 von 526 vorwiegend internistischen Patienten unter Antikoagulantien-Langzeittherapie - also in 3,23 % der Fälle - thromboembolische Komplikationen. Diesen Komplikationen erlagen 9 Patienten (1,7 %); bei 1 dieser Patienten war es zu einer tödlichen cerebralen Embolie gekommen.

Goossens (47) behandelte 162 Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen in 4243 Patientenmonaten mit Marcumar; bei 7 Patienten (4 %) kam es zu Gefäßverschlüssen. Von 233 in 6342 Patientenmonaten beobachteten Kontrollpatienten traten bei 17 (7 %) Gefäßverschlüsse auf.

Groch et al. (52) behandelten 92 Patienten in 1996 Patientenmonaten wegen cerebraler Gefäßerkrankungen mit Dicumarol und Warfarin. Thromboembolische Komplikationen wurden bei 21 Patienten - in 23 % der Fälle - vermerkt; bei 15 Patienten manifestierte sich die Komplikation in Form eines erneuten apoplektischen Insults. Weiterhin wurden 97 nicht mit Antikoagulantien behandelte Patienten in 1615 Patientenmonaten beobachtet; man registrierte bei 33 Patienten (34 %) thromboembolische Komplikationen.

Trotz Gerinnungshemmung aufgetretene thromboembolische Komplikationen wird man häufig mit einer ungenügenden, nicht rechtzeitig erreichten oder nicht konstant aufrechterhaltenen Gerinnungshemmung erklären können. Loeliger und Hensen (91) erklären die starken Schwankungen der Gerinnungsvalenz während Langzeitbehandlung mit einer ungenügenden Kontrolle des Patienten bei Gebrauch relativ kurz wirksamer Cumarin-Präparate (Dicumarol, Warfarin, Sintrom, Tromexan). Wie wichtig jedoch eine optimale, konstant aufrechterhaltene Hypokoagulabilität ist, wird aus der Tatsache deutlich,

daß unter den Bedingungen unzureichender Gerinnungshemmung gebildete Gerinnselmassen in besonderem Maße zur Verschleppung neigen (107). Eine konstante Senkung des Quick-Werts auf 15 bis 25 % bzw. des Thrombotest-Werts auf 5 bis 15 % ergibt einen guten Thromboseschutz und läßt eine hämorrhagische Diathese tragbar erscheinen (91). Goossens (48) strebt einen Quick-Wert von 15 bis 20 % an; er weist darauf hin, daß eine Blutung leichter zu beherrschen ist als ein Reinfarkt oder eine Rethrombosierung.

# S P E Z I E L L E R  T E I L

## NEUROLOGISCHE KOMPLIKATIONEN DER ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE

### A. INTRAKRANIELLE BLUTUNGEN

#### I. Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie

In Tabelle 10 werden aus der Literatur die bei einer Therapie mit Antikoagulantien aufgetretenen intrakraniellen Blutungen zusammengestellt. Bei Untersuchungsreihen von über 50 behandelten Patienten schwankt die Häufigkeit intrakranieller Blutungen zwischen 0,01 und 9,1 %; tödliche intrakranielle Blutungen traten in 0,01 - 5,63 % der Fälle auf. Bei kleineren Untersuchungsreihen werden intrakranielle Blutungen mit 2,5 - 11,5 % angegeben; die Häufigkeit der tödlichen intrakraniellen Blutungen liegt im selben Bereich. Bei Untersuchungsreihen von über 50 behandelten Patienten waren intrakranielle Blutungen bei der Prophylaxe bzw. Therapie der Venenthrombose in 0,01 - 0,17 %, bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts in 0,43 - 2,56 %, bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen (die Dauer der Therapie wird nicht mitgeteilt) in 1,1 - 9,1 %, bei der kurzfristigen Therapie cerebraler Gefäßerkrankungen in 1,97 - 5,3 % und bei der Langzeittherapie cerebraler Gefäßerkrankungen in 3,51 - 5,63 % der behandelten Fälle zu verzeichnen.

Eine Zusammenstellung der intrakraniellen Blutungen bei der Antikoagulantien-Langzeittherapie unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsdauer bringt Tabelle 11. Es wird der

Tabelle 10: Intrakranielle Blutungen (B.) bei Antikoagulantien-Therapie

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Blutungskomplikation | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Art der Blutung | Anzahl der betroffenen Patienten | % |
| E.V. Allen et al. (6) | - | Dicumarol | - | 368 | cerebrale B. | 3 | 0,82 |
| Duff und Shull (35) | - | Dicumarol | - | 273 | tödliche cerebrale B.<br>tödliche fragliche cerebrale B. | 1<br>1 | 0,37<br>0,37 |
| Stephens (173) | - | orale Antikoagulantien | ambulant | 181 | tödliche cerebrale B. | 1 | 0,55 |
| Vander Veer et al. (183) | - | Tromexan | - | 116 | tödliche cerebrale B. | 1 | 0,86 |
| L.T. Wright und Rothman (201) | - | Dicumarol | - | 136 | tödliche cerebrale B. | 1 | 0,74 |
| Olwin und Paul (127) | internistisch | Cumarine und Indandione | Langzeitbehandlung | 70 | tödliche cerebrale B. | 1 | 1,43 |
| Amery et al. (8) | Verschlüsse peripherer Arterien | Streptokinase | - | 20 | tödliche intrakranielle B. | 1 | 5 |
| A.W. Allen et al. (4) | Venenthrombose bzw. Lungenembolie | Dicumarol | - | 162 | fragliche cerebrale B. | 1 | 0,62 |

Tabelle 10 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Blutungskomplikati Art der Blutung | Anzahl der betroffenen Patienten | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bruzelius (24) | postoperative Thrombose | Dicumarin | - | 1656 | intrakranielle B. | 2 | 0,1 |
| Sevitt und Innes (162) | Thromboseprophylaxe nach Verletzungen | Phenindione | - | 1162 | cerebrale B. | 2 | 0,17 |
| Thies et al. (180) | Thrombosetherapie nach Operationen bzw. Unfällen | Cumarin-Derivate (+ Heparin bzw. Neodym) | - | 1798 | tödliche Hirnblutung | 2 | 0,11 |
| Zukschwerdt und Thies (203) | Thromboseprophylaxe und -therapie nach Operationen und Verletzungen | Marcumar (+ Heparin bzw. Thrombodym) | - | 7623 | tödliche Hirnblutung | 1 | |
| Capeci und Levy (24a) | akuter Myocardinfarkt | Dicumarol (+ Heparin) | - | 50 | tödliche cerebrale B. | 2 | |
| Conrad und Rothermich (28) | akuter Myocardinfarkt | orale Antikoagulantien | - | 146 | fragliche cerebrale B.<br>davon tödlich | 3<br>1 | |
| Hueber (71) | Angina pectoris, Myocardinfarkt und andere Herz-Kreislauferkrankungen | Marcumar | - | 148 | fragliche cerebrale B. | 1 | |

Tabelle 10 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Blutungskomplikation: Art der Blutung | Blutungskomplikation: Anzahl der betroffenen Patienten | Blutungskomplikation: % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nichol und Borg (125) | Myocardinfarkt | Dicumarol | Langzeit-behandlung | 78 | cerebrale B. | 2 | 2,56 |
| Owren (130) | Herzinfarkt | Dicumarol | Langzeit-behandlung | 234 | tödliche cerebrale B. | 1 | 0,43 |
| Suzman et al. (175) | Myocardinfarkt | meist Dicumarol | Langzeit-behandlung | 82 | tödliche cerebrale B. | 1 | 1,22 |
| Groch (50) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | orale Anti-koagulantien | - | 92[1] | Subarachnoidal-blutung<br>B. ins ZNS | 1<br>1 | 1,1<br>1,1 |
| Marshall und Shaw (101) | nicht durch Embolie oder Blutung verur-sachter apoplek-tischer Insult | Dindevan (+ Heparin) | - | 26[2] | tödliche cerebrale B. | 3[2] | 11,5 |
| McDevitt et al. (112) | cerebrale Thrombose | Dicumarol, Warfarin | - | 53 | intra-cerebrale B. | 1 | 1,89 |

1) 89 Kontrollpatienten: 1 tödliche cerebrale Blutung

2) 3 tödliche cerebrale Blutungen vor Beginn der Antikoagulantien-Therapie fehldiagnostiziert; 25 Kontrollpatienten: 1 hämorrhagischer Infarkt im Kleinhirn

Tabelle 10 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Blutungskomplikation: Art der Blutung | Anzahl der betroffenen Patienten | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Meyer et al. (115) | Hirnembolie | Plasmin | - | 40 | tödlicher hämorrhagischer Hirninfarkt | 1[3] | 2,5 |
| Vastola und Frugh (184) | cerebrale Gefäßerkrankungen | Coumadin (+ Heparin) | - | 55 | cerebrale B.<br>davon tödlich | 5<br>3 | 9,1<br>5,45 |
| Marquardsen et al. (98) | cerebrale Gefäßerkrankungen | orale Antikoagulantien | Kurzzeitbehandlung | 152 | tödliche cerebrale B. | 3 | 1,97 |
| Groch et al. (52) | cerebrale Gefäßerkrankungen | Dicumarol, Warfarin | Langzeitbehandlung | 92[4] | B. ins ZNS | 4 | 4,35 |
| Hill et al. (66) | cerebrale Gefäßerkrankungen | Phenindione (Dindevan) | Langzeitbehandlung | 71 | tödliche cerebrale B. | 4 | 5,63 |
| Hill et al. (67) | cerebrale Gefäßerkrankungen | Phenindione (Dindevan) | Langzeitbehandlung | 66 | tödliche cerebrale B. | 3 | 4,55 |
| Marshall und Shaw (100) | nicht-embolischer Hirninfarkt | Dindevan (+ Heparin) | kurzfristige Behandlung des akuten Infarkts | 18 | tödliche intracerebrale B. | 2 | 11,11 |
| | | | Langzeitbehandlung | 57 | tödliche cerebrale B. | 2 | 3,51 |

3) Patient hatte irrtümlich Warfarin in hoher Dosierung erhalten

4) 97 Kontrollpatienten: 1 tödliche intracerebrale Blutung

Tabelle 10 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Medikament | Art bzw. Dauer der Therapie | Anzahl der behandelten Patienten | Blutungskomplikation: Art der Blutung | Anzahl der betroffenen Patienten | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Siekert et al. (165) | intermittierende cerebrovaskuläre Insuffizienz | orale Antikoagulantien (+ Heparin) | fortgesetzte Therapie | 115 | tödliche intracerebrale B. | 6 | 5,2 |
| | | | begrenzte Therapie | 75[5)] | tödliche intracerebrale B. | 4 | 5,3 |

5) 40 Patienten nicht mit Antikoagulantien behandelt:
3 (7,5 %) tödliche intracerebrale Blutungen

Zeitraum (in Patientenmonaten) angegeben, in dem 1 intrakranielle Blutung auftrat. Zu 1 intrakraniellen Blutung kam es in 120,9 - 4350 Patientenmonaten; 1 tödliche intrakranielle Blutung entfiel auf 241,8 - 6113,5 Patientenmonate. Bei der Langzeitbehandlung der Angina pectoris bzw. des Myocardinfarkts trat 1 intrakranielle Blutung in 1004 - 4350 Patientenmonaten, bei der Langzeittherapie cerebraler Gefäßerkrankungen 1 intrakranielle Blutung in 120,9 - 506,4 Patientenmonaten auf.

Meistens handelte es sich bei den intrakraniellen Blutungen um cerebrale bzw. intracerebrale Blutungen (siehe unten!). Aus der Diagnose "cerebrale Blutung" geht dabei nicht hervor, ob sich die Blutung ins Gehirn oder in den Subarachnoidalraum ausbreitete.

Bei dem Versuch, die in den Tabellen 10 und 11 zusammengestellten Ergebnisse statistisch zu ordnen, ergaben sich Schwierigkeiten: (1.) Es überschneiden sich möglicherweise die Daten einiger Veröffentlichungen, zum Beispiel die von Hill et al. (66, 67) (Tabelle 10) sowie die von Fisher (43) und R.N. Baker et al. (15) (Tabelle 11), so daß behandelte Patienten und aufgetretene intrakranielle Blutungen zum Teil doppelt gezählt werden (Durchschnittswerte zu hoch!). (2.) Andererseits werden 10 fragliche cerebrale bzw. intracerebrale Blutungen und 5 Blutungen ins Zentralnervensystem angeführt (Tabelle 12 und 13); möglicherweise handelte es sich in diesen Fällen um intrakranielle Blutungen (Durchschnittswerte zu niedrig!). In den Tabellen 12 und 13 wurden die Daten der Tabellen 10 und 11 zusammengefaßt und Durchschnittswerte errechnet. Es muß jedoch betont werden, daß aus den oben dargelegten Gründen diese Durchschnittswerte nicht exakt sein können. Aus den gleichen Gründen muß auf die Angabe weiterer statistischer Daten verzichtet werden.

Intrakranielle Blutungen traten durchschnittlich in 0,37 % der mit Antikoagulantien behandelten Fälle auf (Tabelle 12).

Tabelle 11: Intrakranielle Blutungen (B.) bei Langzeittherapie mit Cumarinen und Indandionen (gerinnungshemmende Medikamente und Anzahl der behandelten Patienten vergleiche Tabelle 9!)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Behandlungsdauer (Patientenmonate) | Blutungskomplikation: Art der Blutung | Blutungskomplikation: Anzahl der Blutungen [1] |
|---|---|---|---|---|
| Marx (105) | internistisch | 2850 | subdurales Hämatom | 1 (2850) |
| Scharpff (156) | internistisch | 1248 | tödliche Subarachnoidalblutung | 1 (1248) |
| Tulloch und Wright (181) | internistisch | 2163,6 | cerebrale B.<br>davon tödlich | - (1081,8)<br>1 (2163,6) |
| Bjerkelund (22) | Myocardinfarkt | 5020 | tödliche cerebrale B.<br>tödliche Subarachnoidalblutung<br>tödliche intrakranielle B. (gesamt) | 4 (1255)<br>1 [2] (5020)<br>5 (1004) |
| Harvald et al. (64) | Myocardinfarkt | 4350 | tödliche cerebrale B. | 1 (4350) |
| Nichol et al. (126) | Myocardinfarkt | 24054 | cerebrale B.<br>davon tödlich | 6 (4075,7)<br>4 (6113,5) |
| Waaler (185) | Angina pectoris | 8040 | tödliche fragliche cerebrale B. | 3 (2680) |

[1] In Klammern der Zeitraum in Patientenmonaten, in dem 1 Blutungskomplikation auftrat

[2] Bei Sektion Glioblastom in der linken Großhirnhemisphäre nachgewiesen

Tabelle 11 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Behandlungsdauer (Patientenmonate) | Blutungskomplikation Art der Blutung | Anzahl der Blutungen |
|---|---|---|---|---|
| R.N. Baker (14) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | 785,4 | cerebrale B.<br>davon tödlich | 6 (120,9)<br>5 (141,[illegible]) |
| R.N. Baker et al. (15) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | 2481 | cerebrale B.<br>davon tödlich | 9 (275,7)[4]<br>7 (354,2) |
| Fisher (17) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | 1104 | tödliche cerebrale B.<br>tödliche intra-cerebrale B.<br>tödliche "[illegible]"<br>subarachnoidal-Blutung<br>fragliche intra-cerebrale B.<br>intrakranielle B. (exakt)<br>tödliche intra-cerebrale B. (exakt) | 1[5] (1104)<br>1 (1104)<br>1 (1104)<br>1 (1104)<br>1 (1104)<br>4 (276)<br>3 (368) |

3) Bei Kontrollpatienten 1 tödliche cerebrale Blutung auf 985,6 Patientenmonate

4) Bei Kontrollpatienten 1 cerebrale Blutung auf 3396 Patientenmonate

5) Vor Beginn der Antikoagulantien-Therapie [illegible]

Tabelle 11 (Fortsetzung)

| Autor | Indikation für Antikoagulantien-Therapie | Behandlungsdauer (Patientenmonate) | Blutungskomplikation Art der Blutung | Anzahl der Blutungen |
|---|---|---|---|---|
| McDevitt et al. (111) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | 2532 | cerebrale B.<br>davon tödlich | 5 (506,4)<br>3 (844) |
| I.S. Wright und McDevitt (200) | cerebrale Gefäß-erkrankungen | 1162 | cerebrale B.<br>davon tödlich | 3 (387,3)<br>2 (581) |

Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen war bei der Prophylaxe bzw. Therapie der Venenthrombose am niedrigsten (0,06 %) und bei der kurzfristigen (3,67 %) sowie Langzeittherapie (3,74 %) cerebraler Gefäßerkrankungen am höchsten; bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts kam es in 1,02 % der Fälle zu intrakraniellen Blutungen. Tödlich verliefen bei der Prophylaxe bzw. Therapie der Venenthrombose etwa ein Drittel und bei der Langzeitbehandlung des Myocardinfarkts die Hälfte der intrakraniellen Blutungen; sowohl bei der kurzfristigen als bei der Langzeitbehandlung cerebraler Gefäßerkrankungen hatten sämtliche intrakraniellen Blutungen einen letalen Ausgang.

Bei der Antikoagulantien-Langzeittherapie kam es durchschnittlich in 1305,3 Patientenmonaten zu 1 intrakraniellen Blutung (Tabelle 13). Auch aus Tabelle 13 wird ersichtlich, daß die Langzeittherapie cerebraler Gefäßerkrankungen in größerem Ausmaß durch intrakranielle Blutungskomplikationen belastet ist (1 intrakranielle Blutung auf 296,5 Patientenmonate) als die Behandlung der Angina pectoris bzw. des Myocardinfarkts (1 intrakranielle Blutung auf 3488,7 Patientenmonate). Fünf Sechstel der bei der Behandlung der Angina pectoris bzw. des Myocardinfarkts und zwei Drittel der bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen aufgetretenen intrakraniellen Blutungen verliefen tödlich.

In den Tabellen 12 (Spalte VIII) und 13 (Spalte IV) sind insgesamt 100 intrakranielle Blutungen vermerkt, die folgendermaßen lokalisiert waren:

| | |
|---|---|
| cerebral | 76 |
| intracerebral | 15 |
| subarachnoidal | 4 |
| subdural | 1 |
| "intrakraniell" (ohne weitere Angaben) | 4 |

Tödlich verliefen 74 der 100 intrakraniellen Blutungen; 56 der 76 cerebralen Blutungen, weiterhin 14 intracerebrale

**Tabelle 12:** Intrakranielle Blutungen (B.) bei Antikoagulantien-Therapie (zusammengestellt nach Tabelle 10)

| | Indikation für eine Antikoagulantien-Therapie | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Prophylaxe bzw. Therapie der Venenthrombose (I) | Angina pectoris bzw. Myocard-infarkt (II) | Myocardinfarkt (Langzeitbe-handlung) (III) | cerebrale Gefäßer-krankungen (IV) | cerebrale Gefäß-erkrankungen (kurzfr. Therapie) (V) | cerebrale Gefäß-erkrankungen (Langzeittherapie) (VI) | andere bzw. nicht bekannte Indikationen (VII) | gesamt (VIII) |
| Anzahl der behandelten Patienten | 12401 | 444 | 394 | 266 | 245 | 401 | 1164 | 15 315 |
| Patienten mit cerebralen B. | 5 (0,04%) | 2 (0,45%) | 4 (1,02%) | 8 (3,01%) | 3 (1,22%) | 9 (2,24%) | 8 (0,69%) | 39 (0,25%) |
| Todesfälle | 3 (0,02%) | 2 (0,45%) | 2 (0,51%) | 6 (2,26%) | 3 (1,22%) | 9 (2,24%) | 5 (0,43%) | 30 (0,2 %) |
| Patienten mit intracerebralen Blutungen | | | | 2*) (0,75%) | 6 (2,45%) | 6 (1,5 %) | | 14 (0,09%) |
| Todesfälle | | | | 1*) (0,38%) | 6 (2,45%) | 6 (1,5%) | | 13 (0,08%) |
| Patienten mit Subarachnoidalblutung | | | | 1 (0,38%) | | | | 1 (0,01%) |
| Patienten mit "intrakraniellen" Blutungen | 2 (0,02%) | | | | | | 1**) (0,09%) | 3 (0,02%) |
| Todesfälle | | | | | | | 1**) (0,09%) | 1 (0,01%) |
| Patienten mit intrakraniellen B. | 7 (0,06%) | 2 (0,45%) | 4 (1,02%) | 11 (4,13%) | 9 (3,67%) | 15 (3,74%) | 9 (0,77%) | 57 (0,37%) |
| Todesfälle | 3 (0,02%) | 2 (0,45%) | 2 (0,51%) | 7 (2,63%) | 9 (3,67%) | 15 (3,74%) | 6 (0,52%) | 44 (0,29%) |
| Patienten mit fragl. cerebralen B. | 1 (0,01%) | 4 (0,9 %) | | | | | 1 (0,09%) | 6 (0,04%) |
| Todesfälle | | 1 (0,25%) | | | | | 1 (0,09%) | 2 (0,01%) |
| Patienten mit B. ins ZNS | | | | 1 (0,38%) | | 4 ( 1 % ) | | 5 (0,03%) |
| Todesfälle | 3 (0,02%) | 3 (0,68%) | 2 (0,51%) | 7 (2,63%) | 9 (3,67%) | 15 (3,74%) | 7 (0,6 %) | 46 (0,3 %) |

*) 1 hämorrhagischer Hirninfarkt **) nach Streptokinase

Tabelle 15: Intrakranielle Blutungen (B.) bei Antikoagulantien-Langzeittherapie (zusammengestellt nach Tabelle 11)*)

| | Indikation für eine Antikoagulantien-Langzeittherapie | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Angina pectoris bzw. Myocardinfarkt (I) | cerebrale Gefäßerkrankung (II) | internistisch (III) | gesamt (IV) |
| Anzahl der behandelten Patienten | 1630 | 451 | 419 | 2701 |
| Gesamtbehandlungsdauer (Patientenmonate) | 41864 | 8004,4 | 6261,6 | 56130 |
| cerebrale B. | 11 (3805,8) | 24 (333,5) | 2 (3130,8) | 37 (1517) |
| davon tödlich | 9 (4651,6) | 16 (500,3) | 1 (6261,6) | 26 (2158,8) |
| intracerebrale B. | | 1 (8004,4) | | 1 (56130) |
| davon tödlich | | 1 (8004,4) | | 1 (56130) |
| Subarachnoidalblutung | 1 (41864) | 1 (8004,4) | 1 (6261,6) | 3 (18710) |
| davon tödlich | 1 (41864) | | 1 (6261,6) | 2 (28065) |
| subdurale B. | | | 1 (6261,6) | 1 (56130) |
| "intrakranielle" B. | | 1 (8004,4) | | 1 (56130) |
| davon tödlich | | 1 (8004,4) | | 1 (56130) |
| intrakranielle B. | 12 (3488,7) | 27 (296,5) | 4 (1565,4) | 43 (1305,3) |
| davon tödlich | 10 (4186,4) | 18 (444,7) | 2 (3130,8) | 30 (1871) |
| fragliche cerebrale bzw. intracerebrale B. | 3 (13954,7) | 1 (8004,4) | | 4 (14032,5) |
| davon tödlich | 3 (13954,7) | | | 3 (18710) |
| Todesfälle | 13 (3220,3) | 18 (444,7) | 2 (3130,8) | 33 (1700,9) |

*) In Klammern der Zeitraum in Patientenmonaten, in dem 1 Blutungskomplikation auftrat.

Blutungen, 2 Subarachnoidalblutungen und 2 "intrakranielle" Blutungen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß intrakranielle Blutungen - wie Blutungen bei der Antikoagulantien-Therapie überhaupt - am seltensten bei der Prophylaxe bzw. Therapie der Venenthrombose und am häufigsten bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen zu verzeichnen waren; dies gilt auch für die tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen. Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen war bei der Langzeitbehandlung cerebraler Gefäßerkrankungen kaum höher als bei der kurzfristigen Therapie. 76 % der intrakraniellen Blutungen stellten nicht näher diagnostizierte cerebrale Blutungen dar; in 15 % der Fälle handelte es sich um intracerebrale Blutungen, in 4 % um Blutungen in den Subarachnoidalraum und in einem Fall (1 %) um ein subdurales Hämatom. Die Häufigkeit der intracerebralen und Subarachnoidalblutungen dürfte höher sein. 74 % der intrakraniellen Blutungen verliefen tödlich.

II. Fälle aus der Literatur und eigene Fälle

Intrakranielle Blutungen traten bei 27 Patienten mit bakterieller Endocarditis unter Antikoagulantien-Therapie auf (36, 56, 189). Es wurden intracerebrale, intracerebellare und diffuse Subarachnoidalblutungen beschrieben.

Weigle (189) beobachtete einen Fall, der besonderes Interesse verdient, da er sich im Verlaufe einer Gravidität ereignete:
22-jährige I-Gravida; ante partum wegen subakuter bakterielle Endocarditis mit Penicillin und insgesamt 325 mg Cyclocumarol behandelt; es traten Benommenheit, Kopfschmerzen, Unruhe und Erbrechen auf; blutiger Liquor; Verschlechterung des Zustandes; durch Schnittentbindung gesundes Kind zur Welt gebracht; 1 Tag später verstarb die Patientin; Sektion: diffuse Subarachnoidalblutung, extradurales Hämatom im Bereich der Sella turcica.

Durch die Therapie der bakteriellen Endocarditis mit Antikoagulantien sollte die Ablagerung von Fibrin und Thrombozyten über den Bakterienansammlungen an den Herzklappen verhindert und dadurch der freie Zutritt von Leukozyten und Antibiotika bzw. Sulfonamiden gewährleistet werden (16). Die Erfahrung lehrte jedoch, daß eine solche Therapie in hohem Maße durch intrakranielle Blutungen belastet ist; heute sieht man daher die bakterielle Endocarditis als Kontraindikation für die Anwendung von Antikoagulantien an. Im Krankheitsverlauf der bakteriellen Endocarditis können Hirninfarkte auftreten; diese werden häufig durch Emboli mit Ursprung an den mit Bakterien übersäten Herzklappen verursacht. Diese Hirninfarkte in Verbindung mit der durch Antikoagulantien induzierten Hypokoagulabilität könnten für das häufige Vorkommen intrakranieller Blutungen verantwortlich sein.

In der Literatur werden 86 intrakranielle Blutungen im Rahmen einer Antikoagulantien-Therapie beschrieben; die

Patienten litten nicht an einer bakteriellen (einige jedoch an einer abakteriellen) Endocarditis. Es kam zu hämorrhagischen Hirninfarkten, intracerebralen und intracerebellaren Blutungen (gelegentlich mit Einbruch in die Liquorräume), zu Subarachnoidalblutungen und Ventrikelblutungen sowie zu uni- und bilateralen subduralen Hämatomen. Darüber hinaus wurden in der Nervenklinik der Universität München 2 Subarachnoidalblutungen (Fall 45 und 46), 1 unilaterales subdurales Hämatom (Fall 57) und 2 bilaterale subdurale Hämatome (Fall 65 und 66) beobachtet.

Intracerebrale Blutungen
(einschließlich petechiale Blutungen)

Fall 1.

Autor: Nichol und Borg (125) (Fall 5).

Ein 72-jähriger Mann gab bei Erhebung der Anamnese Hypertonie und einen Myocardinfarkt an.

Trotz einer bestehenden Nephritis wurde er mit Dicumarol wegen Coronarinsuffizienz, Cerebralsklerose, Herzinsuffizienz und Phlebothrombose im linken Bein behandelt.

Nach 2 Monaten Dicumarol-Therapie traten eine motorische Aphasie und klonische Krämpfe auf. Die Prothrombinzeit betrug 36 Sekunden.

In den folgenden 36 Stunden erhielt der Patient insgesamt 300 mg Vitamin K; die Prothrombinzeit verkürzte sich daraufhin auf 22 Sekunden.

Trotz 160 mg Vitamin K in den folgenden 24 Stunden veränderte sich die Prothrombinzeit nicht. Der Liquor war normal. Die Krämpfe wiederholten sich.

Der Patient starb am 4. Tag nach Einsetzen der neurologischen Symptome.

Sektionsbefund:
Hirngefäße deutlich sklerotisch; verstreute punktförmige

Blutungen in der inneren Kapsel und in der Brücke; Arterienveränderungen infolge renaler Hypertension; alter Verschluß der A. coronaria sinistra; Pankreasfibrose, kleine Blutung im Pankreas.

Kommentar:
Es ist schwer zu entscheiden, ob eine Beziehung zwischen der Pankreasapoplexie und dem terminalen klinischen Zustandsbild besteht. Es ist fraglich, ob Dicumarol die Pankreasapoplexie auslöste.

Die petechialen Blutungen in der inneren Kapsel und in der Brücke, die die Todesursache darstellen, sind möglicherweise dem Dicumarol zuzuschreiben.

Es bestand eine Hypertonie, so daß eine Gefäßwandschädigung anzunehmen ist. Die Herzinsuffizienz und die Nephritis haben offensichtlich die Dicumaroltoleranz nicht verringert; als die ersten neurologischen Symptome auftraten, lag die Prothrombinzeit an der oberen Grenze des therapeutischen Bereichs. Es werden jedoch keine Angaben über die Dicumaroldosierung gemacht.

Fall 2.

Autor: Holub (69).

Eine 68-jährige Frau mit Hypertonie wurde wegen einer Thrombophlebitis mit Antikoagulantien behandelt. Bei einem Quick-Wert von 15 % trat ein apoplektischer Insult auf. 14 Tage später hatten sich die Blutgerinnungsverhältnisse einigermaßen normalisiert; nach einer Arteriographie wurde eine Craniotomie durchgeführt. Unter einer dünnen Schicht Hirngewebes fand sich ein ausgedehntes Hämatom, das ausgeräumt wurde. Die Blutung war bereits teilweise durch ein Granulationsgewebe organisiert. Für einen Tumor oder eine Gefäßmißbildung ergab sich kein Anhalt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Kommentar:
Die intracerebrale Blutung trat bei einer Patientin mit Hypertonie bei einem Quick-Wert an der unteren Grenze des therapeutischen Bereichs auf. Die Antikoagulantien haben die Blutung sicher induziert.

Fall 3.

Autor: Johow und Thies (72).

Ein 46-jähriger Mann mit Hypertonie erhielt wegen einer Beinvenenthrombose 2 x 200 mg Dicumarol. Nach 48 Stunden betrug der Quick-Wert 32 %. Es wurden weitere 100 mg Dicumarol verabreicht, worauf der Quick-Wert auf 20 % abfiel. Der Patient wurde nunmehr mit 50 mg Dicumarol weiterbehandelt. Er hatte zwar jetzt keine Beschwerden mehr im Bein, doch traten Temperatur und Kopfschmerzen auf. Auf eine weitere Gabe von 50 mg Dicumarol fiel der Quick-Wert auf unter 20 % ab. Man fand eine erhöhte Kapillarfragilität. An beiden Unterschenkeln und Unterarmen traten petechiale Blutungen auf. Die Kopfschmerzen verstärkten sich, auch war der Patient leicht benommen. Der Patient erlitt einen apoplektischen Insult mit typischen Symptomen einer Halbseitenlähmung. Der Quick-Wert lag unter 20 %, als der Patient starb.

Sektionsbefund:
Hirnmassenblutung; Zeichen einer Allgemeininfektion; verbreitete Hämorrhagien.

Die Histologie der Gefäße ergab eine Endothelschädigung.

Kommentar:
Der Patient war Hypertoniker; eine Endothelschädigung konnte verifiziert werden. Der Quick-Wert lag unter dem therapeutischen Optimum, als die intracerebrale Blutung auftrat. Johow und Thies (72) weisen darauf hin, daß anhaltende oder zunehmende Kopfschmerzen, die bei einer Therapie mit Antikoagulantien auftreten, verdächtig auf Blutungen im Gehirn sind.

Fall 4.

Autor: Groch et al. (51) (Fall 1).

66-jähriger Mann mit Hypertonie; Heparin (24 Stunden lang) und Dicumarol wegen eines frischen Hirninfarkts (Thrombose der A. basilaris); bei einer Prothrombinzeit von 28,5 Sekunden (therapeutische Gerinnungshemmung) plötzlich Blutdruckabfall; Exitus; Sektion: ausgedehnte, frische Blutung im rechten Hinterhauptslappen; zahlreiche atheromatöse Plaques in der A. basilaris, aber kein Verschluß.

Fall 5.

Autor: Carter (25) (Fall 2).

68-jähriger Mann mit Hypertonie; Phenindione wegen cerebraler Thrombose oder Embolie; nach 4 Behandlungsmonaten bei normaler Prothrombinzeit Exitus mit Zeichen einer cerebralen Blutung (Patient hatte das Antikoagulans seit 1 Monat nicht mehr eingenommen); Sektion: ausgedehnte Blutung in der rechten Großhirnhemisphäre.

Fall 6.

Autor: Marshall und Shaw (100).

Ein Mann wurde wegen eines akuten, nicht embolischen Hirninfarkts mit Heparin und Dindevan behandelt; Exitus innerhalb von 3 Tagen; Sektion: intracerebrale Blutung.

Fall 7.

Autor: Andersen (9).

44-jährige Frau; Dicumarol wegen Phlebitis, keine Laborkontrolle; Patientin kam plötzlich ins Koma; Hämaturie; tödlicher Verlauf; Sektion: intracerebrale Blutung.

Fall 8.

Autor: Fisher (42).

Alter und Geschlecht unbekannt; Hypertonie; Dicumarol wegen cerebraler Thrombose; tödliche intracerebrale Blutung bei einer "Prothrombinzeit" von 8 % (übermäßige Gerinnungshemmung).

Fall 9.

Autor: Fisher (42).

Alter und Geschlecht unbekannt; Hypertonie; Dicumarol wegen cerebraler Thrombose; tödliche intracerebrale Blutung.

Fall 10.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 4).

59-jährige Frau mit Hypertonie; Dicumarol wegen rezidivierender apoplektischer Insulte; intracerebrale Blutung (xanthochromer Liquor; übermäßige Gerinnungshemmung); Patientin wiederhergestellt.

Fall 11.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 5).

53-jährige Frau mit rheumatischer Herzerkrankung; Dicumarol wegen Myocardinfarkt und peripherer Embolie; tödliche intracerebrale Blutung (Liquor unauffällig; unzureichende Gerinnungshemmung); Sektion: Blutung in der linken inneren Kapsel.

Fall 12.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 7).

65-jähriger Mann mit Hypertonie; in der Vorgeschichte 3 Myocardinfarkte, die mit Tromexan behandelt wurden;

unter der Behandlung cerebrale Thrombosen; jetzt Tromexan wegen Reinfarkt; tödliche intracerebrale Blutung (xanthochromer Liquor, Prothrombinzeit im therapeutischen Bereich).

Fall 13.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 14).

83-jähriger Mann mit Hypertonie; Heparin wegen cerebraler Thrombose; tödliche intracerebrale Blutung; Sektion: massive Blutung in der rechten Großhirnhemisphäre.

(Weitere intracerebrale Blutungen: Fall 85 - 87; Hirnstammblutungen: Fall 89 - 91; hämorrhagische Hirninfarkte: Fall 80 - 84).

In 3 Fällen brach eine intracerebrale bzw. intracerebellare Blutung in die Liquorräume ein:

Fall 14.

Autor: Barron und Fergusson (16) (Fall 2).

Ein 46-jähriger Mann mit normalem Blutdruck, rheumatischer Herzerkrankung, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz wurde etwa 2 Jahre lang wegen rezidivierender Hirn-, Milz- und Niereninfarkte mit Dicumarol behandelt.

Anfang Juli 1957 wurde der Patient in stationäre Behandlung aufgenommen. Der Blutdruck betrug 120/70 mm Hg.

Am 5. Juli wurde eine Commissurotomie an der Mitralklappe durchgeführt. Vor der Operation sowie 3 Tage danach erhielt der Patient kein Dicumarol.

Am 14. Juli hatte der Patient einen Anfall (Grand mal), der keine neurologischen Symptome hinterließ.

Am Abend des 17. Juli entwickelte sich plötzlich eine linksseitige Hemiparese. Der Patient war stuporös. Bei einer Lumbalpunktion entnahm man einen blutigen Liquor,

der unter erhöhtem Druck stand. Die Prothrombinzeit betrug 41,8 Sekunden (normal 13,8 Sekunden). Trotz Verabreichung von Vitamin $K_1$ starb der Patient 24 Stunden später.

Sektionsbefund:
Ausgeheilte rheumatische Entzündung der Mitralklappe mit Stenose; beide Herzhälften dilatiert und hypertrophiert; linkes Herzohr teilweise erweitert, kein Thrombus; frische, massive intracerebrale Blutungen, durch den Cortex cerebri durchgebrochen; Basalganglien der rechten Seite durch Blutungen zerstört; blutige Hirnhäute; petechiale intracerebrale Blutungen; Blutgerinnsel im gesamten Ventrikelsystem; Hirnoedem; keine Emboli im Gehirn.

Kommentar:
Es traten wiederholt Hirnembolien auf. Den massiven Hirnblutungen gingen wahrscheinlich hämorrhagische, durch Emboli verursachte Infarkte voraus. Allerdings konnten die Hirnembolien durch die Sektion nicht bestätigt werden. Der Blutdruck des Patienten war nicht erhöht. Die Prothrombinzeit war über den therapeutischen Bereich hinaus verlängert.

Fall 15.

Autor: Barron und Fergusson (16) (Fall 3).

Eine 70-jährige Frau mit normalem Blutdruck, rheumatischer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz erhielt seit dem 1. Januar 1956 Heparin und Dicumarol wegen einer peripheren arteriellen Embolie.

Am 5. Januar wurde Heparin abgesetzt.

Am 7. Januar betrug die Prothrombinzeit 42 Sekunden (normal 13,8 Sekunden).

Am frühen Morgen des 8. Januar fand man die Patientin tot im Bett.

Sektionsbefund:
Ausgeheilte rheumatische Herzklappenentzündung mit

Mitralstenose; Dilatation und Hypertrophie des linken Vorhofs; Thrombus im linken Herzohr; Embolus und retrograder Thrombus an der Bifurkation der Aorta; frische Infarkte in der linken Niere; frische, massive intracerebrale Blutung, in das Ventrikelsystem und in den Subarachnoidalraum eingebrochen; Hirnoedem; keine Aneurysmen oder Gefäßanomalien; keine Emboli im Gehirn.

Kommentar:
Bei der Sektion fand sich im linken Vorhof des Herzens ein Thrombus sowie ein reitender Embolus an der Bifurkation der Aorta abdominalis. Der massiven Hirnblutung gingen wahrscheinlich hämorrhagische, durch Emboli verursachte Infarkte voraus. Allerdings konnten die Hirnembolien durch die Sektion nicht bestätigt werden. Der Blutdruck der Patientin war nicht erhöht. Die Prothrombinzeit war über den therapeutischen Bereich hinaus verlängert.

Fall 16.

Autor: Barron und Fergusson (16) (Fall 5)

Ein 59-jähriger Mann mit Hypertonie wurde seit dem 15. September 1957 wegen eins akuten Myocardinfarkts mit Warfarin behandelt.

Der klinische Verlauf war unauffällig bis zum 20 September. An diesem Tag erbrach der Patient. Die Prothrombinzeit betrug 45,4 Sekunden (normal 12 Sekunden). Der Patient starb 2 Stunden später.

Sektionsbefund:
Generalisierte Arteriosklerose; Hypertrophie des linken Ventrikels; frischer Myocardinfarkt; frische, massive Kleinhirnblutung, durch die Rückseite des Vermis cerebelli durchgebrochen; Häute des Kleinhirns blutig; Blutgerinnsel im 3. und 4. Ventrikel; größere Hirnarterien stark atheromatös, Lumina eingeengt.

Cerebrale Blutungen

Aus verschiedenen Kasuistiken ist nicht mit Sicherheit zu entnehmen, ob sich die intrakranielle Blutung ins Gehirn oder in den Subarachnoidalraum ausbreitete. Diese Blutungen gelten hier als "cerebrale" Blutungen. In den Fällen 20, 21, 25, 26 und 31 dürfte es sich jedoch um intracerebrale, in den Fällen 18 und 19 um Subarachnoidalblutungen gehandelt haben.

Fall 17.

Autor: Duff und Shull (35).

79-jährige Frau mit Hypertonie, in der Vorgeschichte apoplektischer Insult; wegen Schenkelhalsfraktur Thromboseprophylaxe mit Dicumarol; plötzlicher Abfall des Prothrombinspiegels auf niedrige Werte; tödliche cerebrale Blutung (keine Sektion).

Fall 18.

Autor: Vastola und Frugh (184).

Alter und Geschlecht unbekannt; Coumadin wegen eines frischen Hirninfarkts (cerebrale Thrombose oder Embolie); bei Verlängerung der Prothrombinzeit auf das 2,2 fache des Normalwerts (therapeutische Gerinnungshemmung) cerebrale Blutung (starke Kopfschmerzen, Paralyse des rechten Armes, stark blutiger und xanthochromer Liquor); Verlauf unbekannt.

Fall 19.

Autor: Wright und Rothman (201) (Fall 4).

46-jähriger Mann mit normalem Blutdruck und cerebraler Thrombose oder Embolie (rechtsseitige Hemiplegie, Aphasie, normaler Liquor); Heparin und Dicumarol wegen Lungeninfarkt; bei einem Prothrombinspiegel von 40 % Schmerzen im Abdomen,

massive Hämaturie und cerebrale Blutung (blutiger Liquor unter erhöhtem Druck); Exitus (keine Sektion).

Fall 20.

Autor: Bruzelius (24).

78-jährige Frau, an Schenkelhernie operiert; vor der Operation in Verbindung mit einer Strophanthin-Injektion cerebrale Symptome; postoperative Thromboseprophylaxe mit Dicumarin; bei unzureichender Gerinnungshemmung tödliche cerebrale Blutung (Diagnose durch Sektion gesichert).

Bruzelius (24) ist der Ansicht, daß die cerebrale Blutung durch Strophanthin und nicht durch Dicumarin verursacht wurde.

Fall 21.

Autor: Nichol und Borg (125) (Fall 2).

65-jähriger Mann; Dicumarol wegen rezidivierender Anginapectoris-Anfälle; nach 8 Therapiemonaten bei einer Prothrombinzeit von 29 Sekunden (Prothrombinaktivität 19 %) apoplektischer Insult; Exitus; Sektion: massive cerebrale Blutung.

Fall 22.

Autor: Suzman et al. (175).

49-jähriger Mann mit Hypertonie; Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei einem Prothrombin-Index von 50 % tödliche cerebrale Blutung.

Fall 23 und 24.

Autor: A.W. Allen (3).

2 ältere Patienten, Alter und Geschlecht unbekannt; Heparin wegen peripherer Arteriosklerose; tödliche cerebrale Blutungen.

Fall 25.

Autor: Bjerkelund (22).

61-jähriger Mann mit normalem Blutdruck, Diabetes mellitus, schwerer generalisierter Arteriosklerose und Zeichen eines apoplektischen Insults; Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei einem P-P-Wert von 3 - 4 % (übermäßige Gerinnungshemmung) Zeichen einer ausgedehnten cerebralen Blutung, Koma; tödlicher Verlauf; Sektion: cerebrale Blutung.

Fall 26.

Autor: Foley (44).

80-jähriger Mann; Heparin wegen Hemiplegie (fragliche cerebrale Thrombose); Kopfschmerzen, 6 Stunden nach Heparininjektion Koma; tödlicher Verlauf; Sektion: massive cerebrale Blutung.

Fall 27.

Autor: Owren (130).

53-jähriger Mann mit Hypertonie; Dicumarol wegen Angina pectoris; tödliche cerebrale Blutung bei einem P-P-Wert von 25 % (therapeutische Gerinnungshemmung).

Fall 28.

Autor: Scarrone et al. (155).

Alter und Geschlecht unbekannt; Hypotonie und Oligurie; Paritol (Heparinoid) und Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei einer verlängerten Gerinnungszeit und einer Prothrombinzeit von 54 Sekunden (übermäßige Gerinnungshemmung) Ecchymosen an Gesicht und Oberschenkeln und tödliche cerebrale Blutung (keine Sektion).

Fall 29.

Autor: Stephens (173).

72-jährige Frau; Antikoagulantien wegen Cerebralsklerose und cerebraler Thrombose; tödliche cerebrale Blutung.

Fall 30.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 20).

63-jähriger Mann mit Hypertonie; Dicumarol wegen rezidivierender apoplektischer Insulte; tödliche cerebrale Blutung (Prothrombinzeit im therapeutischen Bereich).

Fall 31.

Autor: zitiert nach Barron und Fergusson (16).

Alter und Geschlecht unbekannt; Heparin wegen cerebraler Thrombose; Zeichen einer cerebralen Blutung; tödlicher Verlauf; Sektion: cerebrale Blutung, in das Ventrikelsystem eingebrochen.

(Weitere cerebrale Blutung: Fall 78).

Fragliche cerebrale Blutungen

Fall 32.

Autor: Duff und Shull (35).

43-jährige Frau mit Hypertonie und einem apoplektischen Insult in der Vorgeschichte; Dicumarol wegen eines Verschlusses einer Netzhautarterie; bei einem Quick-Wert von 5 % Benommenheit, Kopfschmerzen, Hemiplegie links, meningeale Reizung und Koma (wahrscheinlich cerebrale Blutung); tödlicher Verlauf (keine Sektion).

Fall 33.

Autor: Scarrone et al. (155).

Alter und Geschlecht unbekannt; Hypotonie und Oligurie; Paritol (Heparinoid) und Dicumarol wegen Myocardinfarkt; Exitus 24 Stunden nach Therapiebeginn bei verlängerter Gerinnungszeit; man nahm eine cerebrale Blutung an.

Fall 34.

Autor: Rainie (145).

19-jähriger Mann; Heparin und Dicumarol wegen Beinvenenthrombose; bei einem Prothrombinspiegel von 84 % (unzureichende Gerinnungshemmung) Mikrohämaturie, Epistaxis, diffuse Ecchymosen und fragliche cerebrale Blutung; vollständige Rückbildung der neurologischen Symptome.

Fall 35.

Autor: Hueber (71).

81-jähriger Mann; in der Vorgeschichte Myocardinfarkt und renale Embolie; Heparin und Marcumar wegen arterieller Embolie in beiden Beinen; tödliche fragliche cerebrale Blutung (keine Sektion).

Fall 36.

Autor: A.W. Allen et al. (4).

Alter und Geschlecht unbekannt; Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien nach Magenresektion; am 10. Tag post operationem plötzlicher Tod an fraglicher cerebraler Blutung (keine Sektion).

Subarachnoidalblutungen

Fall 37.

Autor: Groch et al. (51) (Fall 6).

72-jähriger Mann mit normalem Blutdruck; über 10 Monate lang Antikoagulantien wegen cerebraler Thrombose oder Embolie (rechtsseitige Hemiparese, Aphasie, Liquor und Carotisangiogramm normal); bei einer Prothrombinzeit von 40 Sekunden (an der oberen Grenze des therapeutischen Bereichs) Subarachnoidalblutung (starke Kopfschmerzen; xanthochromer und blutiger Liquor, Eiweißgehalt des Liquors 115 mg%); Besserung.

Fall 38.

Autor: Scarrone et al. (155).

44-jähriger Mann mit rheumatischer Herzerkrankung, Vorhofflimmern und Schmerzen im Oberbauch; Tromexan wegen Hirnembolie; bei einer Prothrombinzeit von 75 Sekunden (Quick-Wert 6 %) massive Hämaturie; 3 Tage später bei einer Prothrombinzeit von 69 Sekunden (Quick-Wert 7 %) Subarachnoidalblutung (Nackensteife); Exitus; Sektion: Mitralstenose ohne Vorhofthromben; alte und frische Niereninfarkte; Blutungen in der Lunge; diffuse Subarachnoidalblutung; keine Emboli im Gehirn.

Fall 39.

Autor: Gripe (49).

44-jähriger Mann; in der Vorgeschichte rheumatische Herzerkrankung und Mesenterialembolie; Tromexan wegen Hirnembolie; bei einer Prothrombinzeit von 80 Sekunden (übermäßige Gerinnungshemmung) Hämaturie, meningeale Reizung und Koma; tödlicher Verlauf; Sektion: diffuse subarachnoidale Blutung.

Fall 40.

Autor: Martelli (102).

40-jähriger Mann; Dicumarol wegen Beinvenenthrombose; keine Laborkontrolle; nicht tödliche Subarachnoidalblutung (Anfälle).

Fall 41.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 6).

25-jährige Frau mit rheumatischer Herzerkrankung; Dicumarol wegen peripherer Embolie; bei unzureichender Gerinnungshemmung Subarachnoidalblutung (Liquor xanthochrom und blutig); Wiederherstellung.

Fall 42.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 13).

57-jähriger Mann; Dicumarol wegen Verschluß der A. carotis interna; bei übermäßiger Gerinnungshemmung tödliche Subarachnoidalblutung (blutiger Liquor).

Fall 43.

Autor: zitiert nach Barron und Fergusson (16).

Alter und Geschlecht unbekannt; Antikoagulantien wegen fraglicher Hirnembolie; nicht tödliche Subarachnoidalblutung (Kopfschmerzen, Patient desorientiert).

Fall 44.

Autor: zitiert nach Barron und Fergusson (16).

Alter und Geschlecht unbekannt; Antikoagulantien wegen einer cerebralen Gefäßerkrankung (rechtsseitiger Hemiplegie); nicht tödliche Subarachnoidalblutung (Nackensteife).

Eigene Fälle:

Fall 45: H.F. (männlich), geboren am 18.10.1911 (Krbl.-Nr. 211/65).

Im Jahre 1940 erlitt der Patient eine Splitterstreifschußverletzung der Schädeldecke; er soll 3 Tage lang bewußtlos gewesen sein. Er wurde am Schädel operiert.

Der Patient klagte noch jahrelang über Kopfschmerzen.

1959 kam es zu einem embolischen Verschluß der rechten A. centralis retinae mit anschließender Atrophie des N. opticus und Erblindung.

Seit Herbst 1963 fielen bei dem Patienten zunehmende Affektlabilität, Alkoholintoleranz und artikulatorische Sprachstörungen auf.

Anfang 1964 erlitt der Patient im Schlaf einen apoplektischen Insult mit rechtsseitiger Hemiparese, motorischer Aphasie und Apraxie; er war öfters verwirrt.

Vom 30. Januar bis zum 17. Februar 1964 befand er sich in stationärer Behandlung in einer Münchner Klinik. Dort stellte man die Diagnose "intermittierendes Ischämie-Syndrom bei Cerebralsklerose" auf Grund folgender Befunde: Blande Atrophie des N. opticus und erhebliche Verengung der Arterien des rechten Augenhintergrundes; rechtsseitige amaurotische Pupillenstarre. Deutliche Parese des rechten Fazialis-Mundastes. Armreflexe rechts gesteigert; Trömner'sches Zeichen rechts positiv. Vermehrter Tonus der Muskulatur des rechten Armes. Rechter Arm paretisch. Am rechten Bein Reflexe der Babinski-Gruppe positiv. Apraxie und motorische Aphasie.
Liquor mit 21/3 Zellen und 1,8 Kafka-Einheiten Gesamteiweiß pathologisch; Liquorelektrophorese unauffällig. Ein linksseitiges Carotisangiogramm zeigte angedeutete Lumenschwankungen und verminderte Füllung. Es ergab sich

jedoch kein Anhalt für einen Verschluß eines größeren Gefäßes, für eine Gefäßverdrängung oder für einen Tumor.

Man begann mit einer Marcumar-Therapie. Der Quick-Wert wurde mit 1 Tablette (3 mg) pro die auf etwa 25 % eingestellt. Nach seiner Entlassung am 17. Februar 1964 erhielt der Patient weiterhin Marcumar.

Bis zum Sommer 1964 bildeten sich die Sprachstörungen deutlich zurück, ohne indessen vollständig abzuklingen.

Am 30. Januar 1965 kehrte der Patient nach dem Besuch eines Fußballspiels erst am anderen Morgen in völlig verwahrlostem Zustand nach Hause zurück; er wirkte ratlos und verzweifelt. Einige Tage später klagte er über starke Kopfschmerzen. Der Patient glaubte ferner, Zwillinge bekommen zu haben, die er im Raume anwesend wähnte. Er stand mitten in der Nacht auf, um ins Büro zu gehen, verfehlte aber den Weg und irrte stundenlang umher.

Am 8. Februar 1965 wurde der Patient wegen der symptomatischen Psychose erneut in eine Münchner Klinik eingewiesen. Man stellte die Diagnose: intermittierendes Ischämie-Syndrom mit Verwirrtheitszustand. Der Patient erhielt weiterhin Marcumar. Der Quick-Wert war bei wöchentlicher Kontrolle auf etwa 20 % eingestellt.

Am 12. Februar 1965 wurde der Patient zum Ausschluß einer Alzheimer'schen Erkrankung in die Nervenklinik der Universität München aufgenommen. Man erhob folgenden Befund: Patient in etwas reduziertem Allgemeinzustand. Im übrigen war der körperliche Befund unauffällig. Schädelkalotte nicht druck- und klopfempfindlich. Blutdruck 145/90 mm Hg.

Neurologischer Befund:

Amaurose des rechten Auges mit Atrophie des N. opticus. Hörvermögen herabgesetzt. Angedeutete sensorisch- und motorisch-aphasische Störungen, insbesondere Paraphasien. Arm- und Beinreflexe rechts etwas gesteigert. Der übrige neurologische Befund war unauffällig.

Psychischer Befund:
Freundlicher, zugewandter Patient, der verstört und ratlos wirkte. Er war örtlich nicht sicher orientiert; er glaubte sich in einer Augenklinik zu befinden. Bei subeuphorischer Stimmung bot er ein ausgeprägtes organisches Psychosyndrom mit Affektlabilität, allgemeiner Verlangsamung der Denk- und Ausdrucksvorgänge, stark verminderter Auffassungsfähigkeit und Merkschwäche.

Die vorläufige Diagnose lautete: fortgeschrittene Cerebralsklerose, Verdacht auf gefäßabhängige Hirnatrophie.

Die Marcumar-Therapie wurde mit 1 Tablette pro die fortgeführt.

Am 15. Februar 1965 betrug der Quick-Wert 33 %. Das Elektroencephalogramm zeigte links temporal Anomalien, die auf eine gefäßabhängige Störung deuteten; schwerere Allgemeinveränderungen waren nicht nachweisbar.

Am 19. Februar 1965 wurde eine lumbale Pneumencephalographie durchgeführt. Man fand eine mäßige Veränderung der inneren und äußeren Liquorräume im Sinne eines gefäßabhängigen, hirnatrophischen Prozesses.

Der Liquor war xanthochrom und enthielt 104/3 Zellen; der Gesamteiweißgehalt war mit 25 mg% bzw. 1,0 Kafka-Einheiten (0,2 Globuline, 0,8 Albumine; Quotient 0,25) normal; die Benzidinprobe war positiv. In der Normomastixreaktion fand sich eine Linkszacke. Die Liquorelektrophorese sprach für ein schweres akutes Geschehen.

Diese Liquorveränderungen entsprachen einer abgelaufenen Subarachnoidalblutung; die Blutungsquelle konnte nicht geklärt werden. Da man eine Sickerblutung in den Subarachnoidalraum im Rahmen der Antikoagulantien-Therapie nicht sicher ausschließen konnte, setzte man Marcumar ab.

Am 20., 21. und 22. Februar erhielt der Patient je 10 mg Konakion.

Am 23. Februar 1965 waren keine psychotischen Symptome mehr zu beobachten. Der Patient hatte sich gut in das Stationsleben eingeordnet.

Am 24. Februar 1965 betrug der Quick-Wert 69 %.

Bis zum 25. Februar 1965 hatte sich der Zustand des Patienten weiterhin gebessert. Der Patient war bewußtseinsklar und voll orientiert. Es bestanden jedoch nach wie vor deutliche Zeichen eines organischen Psychosyndroms sowie eine ausgeprägte Affektlabilität.

Am 5. März 1965 betrug der Quick-Wert 89 %.

Am 6. März 1965 wurde der Patient in gutem Allgemeinzustand entlassen. Als Restsymptome bestanden weiterhin motorisch-aphasische Störungen und deutliche Zeichen eines organischen Psychosyndroms.

Kommentar:
Der 53-jährige Patient mit einem normalen Blutdruck wurde 1 Jahr lang wegen eines "intermittierenden Ischämie-Syndroms" mit Marcumar behandelt. Es ist zu erwägen, ob nicht bereits ein Hirninfarkt infolge cerebraler Thrombose vorlag; die in Verbindung mit dem apoplektischen Insult aufgetretenen neurologischen Ausfallserscheinungen waren stabil. Im Carotisangiogramm zu Beginn der Antikoagulantien-Therapie waren lediglich Zeichen einer cerebralen Arteriosklerose, jedoch kein Gefäßverschluß nachweisbar; für ein Aneurysma (einer basalen Hirnarterie) oder für einen Tumor ergaben sich offensichtlich keine Anhaltspunkte. Andererseits lieferten - allerdings nach einem Jahr Antikoagulantien-Therapie - ein Elektroencephalogramm und ein Pneumencephalogramm Befunde, die für einen gefäßabhängigen, hirnatrophischen Prozeß sprachen.

Das Alter des Patienten, die aphasischen Störungen sowie die Veränderungen der Psyche ließen eine Alzheimer'sche Erkrankung vermuten. Die am 8. Februar 1965 registrierte rechtsseitige Hyperreflexie ist als Restsymptom der ein Jahr zuvor aufgetretenen Hemiparese zu werten.

Die endgültige Diagnose erbrachte eine Lumbalpunktion; die Liquorveränderungen entsprachen einer Subarachnoidalblutung. Diese drückte sich klinisch in einer symptomatischen Psychose aus; Kopfschmerzen, ein meningealer Reizzustand, Bewußtlosigkeit oder andere Symptome konnten nicht beobachtet werden.

Die Antikoagulantien-Therapie wurde regelmäßig überwacht; die Gerinnungshemmung lag bis zum Auftreten der symptomatischen Psychose stets im therapeutischen Bereich (Quick-Werte zwischen 20 und 25 %). Eine Hypoprothrombinämie lag also vor; eine andere Blutungsursache konnte nicht gefunden werden. Spontane Subarachnoidalblutungen können bei hämorrhagischen Diathesen (zum Beispiel bei Thrombopenie - Morbus maculosus Werlhof) auftreten.

Eine Meningitis oder eine subdurale bzw. epidurale Blutung oder ein Hirntumor oder eine Alzheimer'sche Erkrankung, die differentialdiagnostisch in Frage kommen, lag nicht vor.

Fall 46: W.S. (weiblich), geboren am 26.1.1912 (Krbl.-Nr. 295/64).

Anfang Januar 1964 trat bei der Patientin eine Thrombophlebitis am rechten Bein auf.

Nach Abklingen der akuten Erscheinungen kam es am 27. Januar 1964 beim Aufstehen zu einer linksseitigen Lungenembolie. Daraufhin begann man mit einer Marcumar-Behandlung; der Quick-Wert sank vorübergehend auf 10 % ab.

Am 27. Februar 1964 trat eine Hämaturie auf; außerdem klagte die Patientin über Schmerzen in der Milzgegend sowie über starke Kopfschmerzen, die auf beiden Seiten von der Scheitelhöhe zum Hinterhaupt ausstrahlten. Marcumar wurde sofort abgesetzt; die Patientin erhielt 4 mg Konakion intravenös.

Am 28. Februar 1964 verabreichte man der Patientin 10 mg Konakion intramuskulär. Die Patientin hatte mehrmals auch nüchtern erbrochen, worauf die Kopfschmerzen nicht nachließen. Es bestanden keine neurologischen Ausfallserscheinungen; die Patientin wirkte adynamisch und somnolent.

Am 3. März 1964 wurde bei einer Lumbalpunktion ein klarer, leicht xanthochromer Liquor entnommen. Der Liquordruck war nicht erhöht. Man fand 18/3 Zellen (leichte Pleozytose) und eine Erhöhung des Eiweißgehalts auf 2,0 Kafka-Einheiten (0,9 Globuline, 1,1 Albunine; Quotient 0,9).

Der Blutdruck betrug 150/90 mm Hg.

Nach Absetzen der Marcumar-Therapie schwankte der Quick-Wert zwischen 25 und 40 %. Die Hämaturie und die linksseitigen Oberbauchschmerzen gingen zurück.

Am 11. März 1964 wurde die Patientin unter dem Verdacht auf ein subdurales Hämatom in die Nervenklinik der Universität München eingewiesen. Bei der Aufnahme befand sich die Patientin in einem guten Allgemeinzustand. Bei der Auskultation des Herzens fiel ein systolisches Geräusch auf. Der übrige körperliche Befund war unauffällig. An den Beinen waren äußerlich keine Zeichen einer Thrombophlebitis sichtbar. Der Blutdruck betrug 170/100 mm Hg.

Neurologischer Befund:
Fragliche Nackensteife. Bei passiver Kopfneigung Verstärkung der Kopfschmerzen. Diffuser Klopfschmerz über der Schädelkalotte. Druckschmerz an den Austrittspunkten des N. supraorbitalis und N. infraorbitalis (1. bzw. 2. Trigeminusdruckpunkt). Pupillen gleichweit, reagierten regelrecht auf Licht und Konvergenz. Keine Stauungspapille.
An den übrigen Hirnnerven unauffälliger Befund. Arm- und Beinreflexe mit angedeuteter Linksbetonung auslösbar.
Trömner'sches Zeichen und Knipsreflex beidseits negativ.
Babinski'sches Zeichen negativ.
Bauchdeckenreflexe schwach auslösbar.

Tonus und grobe Kraft in Armen und Beinen seitengleich. Bei den Vorhalteversuchen Schweregefühl im linken Bein und im linken Arm; angedeutetes Absinken des linken Armes. Sensibilität einschließlich Tiefensensibilität ungestört. Koordination abgesehen von geringfügiger linksseitiger Bradydiadochokinese ungestört.

Psychischer Befund:
Zeitlich und örtlich deutlich orientiert. Kein sicheres organisches Psychosyndrom. Patientin wirkte jedoch etwas schwerfällig und wiederholte die ihr gestellten Fragen einige Male vor der Beantwortung. Der psychische Befund war also nicht gröber auffällig.

Die vorläufige Diagnose lautete: Kopfschmerzen unklarer Genese (Verdacht auf intrakranielle Blutung bei Antikoagulantien-Therapie); meningealer Reizzustand.

Das Ruhe-Elektroencephalogramm war nicht von einer Normvariante abzugrenzen.

Am 12. März 1964 betrug der Quick-Wert 59 %.

Am 13. März 1964 entnahm man bei einer Lumbalpunktion einen gelben, bluthaltigen Liquor mit 122/3 Zellen und 132,5 mg% bzw. 5,3 Kafka-Einheiten Gesamteiweiß (1,3 Globuline, 4,0 Algumine; Quotient 0,32). Zellzahl und Eiweißgehalt des Liquors waren also stark erhöht. In der Normomastixreaktion fand sich eine mitteltiefe Linkszacke. Das Ergebnis der Liquorelektrophorese sprach für einen Serumdurchtritt.

Ein am 16. März 1964 durchgeführtes Ruhe-Elektroencephalogramm zeigte diffuse Unregelmäßigkeiten, wie man sie bei subarachnoidalen Blutungen beobachten kann. Insgesamt war jedoch auch dieses Elektroencephalogramm nicht von einer Normvariante abzugrenzen.

Der Quick-Wert betrug über 100 %.

Das Röntgenbild des Schädels sowie eine linksseitige Carotisangiographie zeigten keinen pathologischen Befund.

Am 22. März 1964 trat erneut eine Thrombophlebitis am rechten Bein auf; man behandelte die Patientin mit Butazolidin und Hirudoid-Alkohol-Verbänden.

Am 31. März 1964 wurde zur Kontrolle eine Lumbalpunktion durchgeführt. Der klare, farblose Liquor enthielt 51/3 Zellen; außer dieser geringen Reizpleozytose war er unauffällig.

In der Zeit vom 15. bis zum 31. März 1964 hatte die Patientin 3 mal erbrochen.

Am 4. April 1964 begann man mit einer krankengymnastischen Behandlung.

Am 16. April 1964 wurde die Patientin wegen der Thrombophlebitis in eine Medizinische Klinik in München verlegt. Bei der Entlassung war sie von seiten des Kopfes beschwerdefrei.

Kommentar:
Die 52-jährige Patientin mit leichter Hypertonie wurde 4 Wochen lang wegen einer Lungenembolie, die durch eine Thrombophlebitis verursacht wurde, mit Marcumar behandelt.

Da bei einer hochgradigen Hypoprothrombinämie starke Kopfschmerzen, Vomitus, Adynamie, Somnolenz und für eine intrakranielle Blutung sprechende Liquorveränderungen zusammen mit einer Hämaturie auftraten, vermutete man ein subdurales Hämatom. Radiologisch war ein subdurales Hämatom jedoch nicht nachweisbar; auch ergaben sich offensichtlich keine Anhaltspunkte für ein Aneurysma oder für einen Tumor. Ein Elektroencephalogramm ergab keinen pathologischen Befund.

Eine erneute Lumbalpunktion lieferte einen xanthochromen und blutigen Liquor mit starker Erhöhung der Zellzahl und des Eiweißgehalts; es konnte ein Serumdurchtritt nachgewiesen werden. Auf Grund dieser Liquorveränderungen und des Ergebnisses eines weiteren Elektroencephalogramms stellte man die Diagnose "Subarachnoidalblutung".

Außer den bereits oben erwähnten neurologischen Symptomen beobachtete man einen meningealen Reizzustand; im übrigen waren der neurologische und der psychische Befund nicht gröber auffällig.

Eine andere Ursache der Subarachnoidalblutung als die stark ausgeprägte, durch die antithrombotische Therapie induzierte Hypokoagulabilität (Quick-Wert mit 10 % unter dem therapeutischen Bereich) konnte nicht gefunden werden; man muß die Hämaturie berücksichtigen, die das erste Zeichen der Blutungskomplikation darstellte.

Auf Grund der Anamnese, des klinischen Bildes und der röntgenologischen Befunde scheiden eine Meningitis, eine subdurale bzw. epidurale Blutung, ein Hirntumor oder ein cerebraler Gefäßprozeß aus.

(Weitere Subarachnoidalblutungen: Fall 79 und 88).

Bei 1 Patientin brach eine subarachnoidale Blutung in das Gehirn ein:

Fall 47.

Autor: Barron und Fergusson (16) (Fall 1).

Eine 45-jährige Frau mit normalem Blutdruck, Mitralstenose und Vorhofflimmern erhielt wegen rezidivierender Hirnembolien am 8. und 9. Oktober 1956 insgesamt 300 mg Heparin und 500 mg Dicumarol.

Am 10. Oktober hatte die Patientin einen Anfall und kam ins Koma. Es bestand eine Déviation conjuguée (nach rechts). Das Babinski'sche Zeichen war auf beiden Seiten positiv. Die Patientin starb nach 18 Stunden. 12 Stunden vor dem Tod betrug die Prothrombinzeit 35,4 Sekunden (normal 13,4 Sekunden), war also auf das 2,6 fache verlängert; 3 Stunden vor dem Tod betrug die Gerinnungszeit 17 Minuten.

Sektionsbefund:
Ausgeheilte rheumatische Entzündung der Mitral- und Aortenklappe; leichte Mitral- und Aortenstenose; mäßige Hypertrophie beider Ventrikel des Herzens; organisierter Thrombus im Stumpf des linken Herzohrs; Emboli in den Aa. lienales; multiple Milz- und Niereninfarkte; frische, diffuse Subarachnoidalblutung, 5 mm weit in den Lobus frontalis der rechten Seite eingebrochen; keine weitere intracerebrale Blutung; im 3. und 4. Ventrikel Blutgerinnsel; Aa. cerebri mediae an ihren Abgangsstellen durch Emboli verschlossen, frischer Embolus auf der linken Seite; die größeren Hirngefäße dünnwandig und elastisch; keine Aneurysmen, Anomalien oder andere Verschlüsse.

Kommentar:
Bei der Patientin waren wiederholt Hirnembolien aufgetreten; ein frischer Embolus im Gehirn wurde bei der Sektion gefunden. Die Beziehung der Emboli in den Aa. cerebri mediae zur subarachnoidalen Blutung konnte nicht geklärt werden. Der Blutdruck der Patientin war nicht erhöht. Die Prothrombinzeit lag im therapeutischen Bereich. Während die Dicumarol-Dosis den in Tabelle 5 angegebenen Werten entsprach, ist die Heparin-Dosis als zu niedrig anzusehen. Barron und Fergusson (16) sehen die Antikoagulantien als Ursache der Blutungskomplikation an.

Ventrikelblutung:

Fall 48.

Autor: Stern und Dreskin (174) (Fall 2).

64-jährige Frau mit Hypertonie, Coronarsklerose, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz; Phenindion (am 1. und 2. Tag) und Dicumarol wegen rezidivierender apoplektischer Insulte; bei einer Prothrombinzeit von über 60 Sekunden (übermäßige Gerinnungshemmung) nach etwa 2 Wochen Antikoagulantien-Therapie plötzlich Somnolenz und Stupor; Nackensteife,

Babinski'sches Zeichen beidseits positiv, rechte Pupille dilatiert, stark blutiger Liquor; 2 Stunden später Exitus; Sektion: massive Ventrikelblutung.

Unilaterale subdurale Hämatome

Fall 49.

Autor: Wiener und Nathanson (195) (Fall 4).

Ein 80-jähriger Mann mit Hypertonie wurde im Mai 1960 wegen einer Herzinsuffizienz und eines Lungenoedems in stationäre Behandlung aufgenommen; man stellte einen partiellen Herzblock fest. Der Patient erhielt Warfarin.

Nach 1 Monat Antikoagulantien-Therapie traten anhaltende Schmerzen in der Stirn und Gehschwierigkeiten auf. Man bestimmte Prothrombinzeiten von 43 Sekunden und 39 Sekunden. Es fielen ein breitbeiniger Gang sowie Kraft- und Tonusverminderung in beiden Beinen auf. Der Liquor war normal. Der Patient klagte weiterhin über Kopfschmerzen sowie über Schwindelgefühl; er hatte Angst zu stürzen.

Einige Tage später stürzte er beim Aufstehen aus dem Bett und fiel mit dem Kopf auf. 9 Stunden später war er komatös. Der Blutdruck betrug 215/100 mm Hg (am Tag zuvor 130/80 mm Hg). Eine erneute Lumbalpunktion ergab keinen pathologischen Befund. Die Prothrombinzeit betrug 18 Sekunden (normal 11 Sekunden). Ein Carotisangiogramm ergab eine subdurale Ansammlung auf der linken Seite. Bei einer Craniotomie räumte man aus dem Subduralraum über dem linken Schläfen- und Scheitellappen frische Blutgerinnsel aus.

Der Patient blieb komatös und starb 24 Stunden nach der Operation.

Bei der Sektion fand man keine intracerebrale Blutung; nach der Operation war die subdurale Blutung nicht erneut aufgetreten.

Kommentar:
Die Prothrombinzeit war nicht exzessiv verlängert. Für das Auftreten eines subduralen Hämatoms ist eine ausgeprägte Hypoprothrombinämie nicht Voraussetzung; subdurale Hämatome können auch bei Prothrombinzeiten im therapeutischen Bereich auftreten. Der Patient wurde 9 Stunden nach einer Schädelverletzung komatös. Bei der Operation wurde ein frisches subdurales Hämatom ausgeräumt; bei der Sektion erschien das Gehirn normal. Die schnelle Entwicklung eines Komas bei Fehlen eines intracerebralen Hämatoms bzw. einer Hirnschädigung legt die Vermutung nahe, daß die geringgradige Hypoprothrombinämie als maßgeblicher Faktor bei der Entstehung der Blutung beteiligt war.

Fall 50.

Autor: Wiener und Nathanson (195) (Fall 1).

67-jähriger Mann mit normalem Blutdruck; Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei unbekannter Prothrombinzeit starke, anhaltende Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt); einige Tage später Somnolenz und ausgeprägter Gedächtnisschwund, Babinski'sches Zeichen auf beiden Seiten positiv, blutiger und xanthochromer Liquor, im Röntgenbild des Schädels Corpus pineale nach rechts verdrängt, im linksseitigen Carotisangiogramm subdurales Hämatom über Schläfen- und Scheitellappen, Prothrombinzeit 13 Sekunden (normal 12,5 Sekunden); Wiederherstellung nach Operation.

Fall 51.

Autor: Eisenberg (39).

56-jähriger Mann; 4 Jahre Dicumarol-Therapie wegen Herzinfarkt; bei unzureichender Gerinnungshemmung Reinfarkt; daneben Diabetes mellitus und leichte Herzinsuffizienz, Blutdruck nicht erhöht; Weiterbehandlung mit Dicumarol; bei einer "Prothrombinzeit" von 21 % Nasenbluten;

10 Wochen danach bei einer "Prothrombinzeit" von 8 % Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt), einige Stunden später Koma, rechte Pupille dilatiert und starr, fehlende Cornealreflexe, Hemiparese links, Fazialisparese links, Babinski'sches Zeichen beidseits positiv; Operation: frisches subdurales Blutgerinnsel über dem rechten Schläfenlappen entfernt; Exitus; Sektion: geringe subdurale Blutung im Operationsgebiet; keine intracerebrale Blutung; Hirnoedem; rheumatische Herzerkrankung; Mitralstenose; Coronarsklerose.

Eisenberg (39) weist darauf hin, daß Patienten mit Herzinsuffizienz besonders empfindlich auf Dicumarol reagieren. Da sich für ein Trauma kein Anhalt ergab und das subdurale Gerinnsel frisch war, handelte es sich um eine spontane Blutung bei niedrigem Quick-Wert.

Fall 52.

Autor: Bruzelius (24).

55-jährige Frau; Operation wegen Cholelithiasis und Choledocholithiasis; postoperative Thromboseprophylaxe mit Dicumarin; starke Kopfschmerzen; 7 Tage danach bei einem Quick-Wert von etwa 20 % (Prothrombin-Index 53) cerebrale Symptome; Exitus; Sektion: frisches subdurales Hämatom.

Fall 53.

Autor: Wiener und Nathanson (195) (Fall 7).

61-jähriger Mann; Antikoagulantien wegen Myocardinfarkt; fast 2 Monate lang Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt); bei der Aufnahme in die Klinik Kopfschmerzen, mäßige Bradyphrenie, Patient desorientiert, xanthochromer Liquor; im Carotisangiogramm rechtsseitiges subdurales Hämatom; Wiederherstellung nach Operation.

Fall 54.

Autor: Rouzaud et al. (153) (Fall 1).

55-jährige Frau mit normalem Blutdruck und Lungeninfarkt in der Vorgeschichte; Tromexan wegen Thrombophlebitis im rechten Bein; bei einem Prothrombinspiegel von 17 % (therapeutische Gerinnungshemmung) akutes subdurales Hämatom (xanthochromer Liquor); kein Schädeltrauma vorausgegangen; bei Operation subdurales Hämatom ausgeräumt; Wiederherstellung.

Fall 55.

Autor: Rouzaud et al. (153) (Fall 2).

65-jähriger Mann mit Arteriosklerose und normalem Blutdruck; Tromexan wegen Herzinfarkt; 8 Tage, nachdem ein Prothrombinspiegel von 17 % (therapeutische Gerinnungshemmung) bestimmt wurde, akutes subdurales Hämatom; kein Schädeltrauma vorausgegangen; bei Operation subdurales Hämatom über dem linken Schläfenlappen ausgeräumt; tödlicher Verlauf (keine Sektion).

Fall 56.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 11).

50-jährige Frau; Coumadin wegen Myocardinfarkt; bei therapeutischer Gerinnungshemmung subdurales Hämatom (xanthochromer Liquor); bei Operation subdurales Hämatom ausgeräumt; tödlicher Verlauf.

Eigener Fall:

Fall 57: E.S. (weiblich), geboren am 30.3.1921 (Krbl.-Nr. 848/62 und 941/62).

Im Jahre 1960 trat plötzlich während eines Aufenthalts in Rom eine linksseitige Hemiparese auf. Eine dort durchgeführte Carotisangiographie ergab einen Verschluß der rechten A. carotis interna. Seither wurde die Patientin ambulant mit Sintrom behandelt. Der Quick-Wert lag stets im therapeutischen Bereich. Die Hemiparese bildete sich so weit zurück, daß die Patientin relativ gut gehen konnte.

Am Abend des 10. August 1962 wurde die Patientin wegen zunehmender Bewußtseinstrübung, die sich ohne äußerlich erkennbare Ursache rasch entwickelt hatte, in eine Medizinische Klinik in München eingewiesen.

Am Morgen des 11. August führte man in einer Chirurgischen Klinik eine linksseitige Carotisangiographie durch; die Patientin wurde mit dem Verdacht auf einen Tumor zurückverlegt.

Noch am Nachmittag des gleichen Tages erfolgte die Aufnahme in die Nervenklinik der Universität München. Bei der Aufnahme war die Patientin bewußtlos.

In dem am Vormittag durchgeführten linksseitigen Carotisangiogramm fand man eine erhebliche Verdrängung der linken A. cerebri anterior nach links; in den Venenbildern war eine deutliche Abdrängung der Randgefäße von der rechten Innenseite der Schädelkalotte sichtbar. Diesen Befund deutete man als rechtsseitigen subduralen Erguß von erheblicher Ausdehnung.

Die Patientin wurde sofort in Intubationsnarkose operiert.

Am Abend war die Patientin ansprechbar, aber noch benommen.

Am Morgen des 12. August 1962 war die Patientin gut ansprechbar und ausreichend orientiert. Der Allgemeinzustand

war befriedigend. Man fand eine linksseitige Hemiparese, die jedoch seit dem Gefäßverschluß vor 2 Jahren bestand. Die Patientin klagte über Schmerzen im Hals sowie über Schluckbeschwerden; auffallend war eine heisere Stimme.

Am 13. August 1962 betrug der Quick-Wert über 100 %.

Am 14. August 1962 war der Zustand der Patientin unverändert; sie war voll orientiert. Sie verspürte weiterhin Halsbeschwerden (als Folge der Angiographie) und mäßige Kopfschmerzen.

Am 19. August 1962 begann man mit einer krankengymnastischen Behandlung.

Am 23. August 1962 war die Operationswunde komplikationslos verheilt.

Die Patientin wurde am 4. September 1962 in eine Medizinische Klinik in München verlegt.

Dort hatte sie am 5. September 1962 zwei generalisierte Krampfanfälle.

Am 6. September 1962 betrug der Quick-Wert 100 %. Wegen der Anfälle wurde die Patientin erneut in die Nervenklinik der Universität München eingewiesen.

Bei der Aufnahme war die Patientin völlig bewußtseinsklar. Für die Anfälle bestand eine vollständige Amnesie. Der übrige neurologische Befund war unverändert. An der Zunge, besonders rechts vorn, fielen Bißnarben auf.

Das Elektroencephalogramm zeigte deutliche, für einen rechtsseitigen Prozeß sprechende Seitendifferenzen und lokalisierte Anomalien rechts temporal bis parietal entsprechend dem rechtsseitigen Carotisverschluß.

Die Patientin wurde auf 3 x 1 Tablette Zentronal eingestellt.

Am 13. September 1962 wurde ein Kontroll-Elektroencephalogramm angefertigt; es ließ keine nennenswerte Besserung

der lokalisierten Anomalien erkennen. Die Konstanz der Anomalien ließ an einen Dauerschaden denken. Das subdurale Hämatom bewirkte dagegen keine nennenswerten zusätzlichen Veränderungen.

Am 14. September 1962 wurde die Patientin nach Hause entlassen.

Kommentar:
Nach etwa 2 Jahren Antikoagulantien-Therapie wegen einer spontan entstandenen Thrombose der rechten A. carotis interna trat bei der 41-jährigen Patientin eine Bewußtseinstrübung auf, die rasch bis zur Bewußtlosigkeit fortschritt. Operativ entfernte man ein angiographisch gesichertes rechtsseitiges subdurales Hämatom; der Verdacht auf einen Hirntumor wurde nicht bestätigt. Im Hinblick auf die rasch zunehmende Bewußtseinstrübung kamen differentialdiagnostisch auch ein epidurales bzw. intracerebrales Hämatom in Frage.

Die linksseitige Hemiparese, die sich im weiteren Krankheitsverlauf nicht änderte, bestand seit der cerebralen Thrombose. Wie zwei Elektroencephalogramme zeigten, hatte die cerebrale Thrombose zu einem Hirndauerschaden geführt; dieser verursachte nach der erfolgreichen Craniotomie zwei generalisierte Krampfanfälle.

Während der Antikoagulantien-Therapie lagen die Quick-Werte stets im therapeutischen Bereich. Da sich eine andere Ursache des subduralen Hämatoms (Schädeltrauma bzw. Pachymeningosis haemorrhagica interna) nicht finden ließ, ist die Hypoprothrombinämie für die Komplikation verantwortlich zu machen.

(Weiteres subdurales Hämatom: Fall 77).

Bilaterale subdurale Hämatome

Fall 58.

Autor: Nathanson et al. (124).

Eine 65-jährige Frau wurde seit dem 1. November 1957 wegen einer Thrombophlebitis mit Dicumarol behandelt.

Am 18. Dezember traten starke Kopfschmerzen auf; die Patientin war verwirrt und lethargisch.

Sie wurde am 19. Dezember in die Klinik eingewiesen. Bei der Aufnahme war sie somnolent und desorientiert. Es bestand eine Nackensteifigkeit. Weiterhin fand man eine Mikrohämaturie. Der Liquor war blutig. Die Prothrombinzeit betrug 71 Sekunden (normal 12 Sekunden). Man verabreichte Vitamin K intravenös.

Der Zustand der Patientin besserte sich vorübergehend.

Am 22. Dezember wurde sie erneut lethargisch. Es trat eine linksseitige Fazialisschwäche auf. Die Prothrombinzeit betrug 14 Sekunden (normal 12 Sekunden).

Bei einer erneuten Lumbalpunktion am 23. Dezember war der Liquor xanthochrom. Ein Carotisangiogramm der rechten Seite ergab ein bilaterales subdurales Hämatom. Bei der anschließenden Operation wurde diese Diagnose bestätigt.

Am folgenden Tag war die Patientin bei vollem Bewußtsein und ziemlich gut orientiert. Am späten Nachmittag wurde sie jedoch komatös. Bei einer erneuten Operation fand sich kein Blutgerinnsel.

Am 25. Dezember starb die Patientin.

Bei der Sektion fand sich kein subdurales oder intracerebrales Hämatom.

Kommentar:
Für eine Gefäßwandschädigung besteht kein Hinweis. Die Prothrombinzeit war jedoch einen Tag nach Einsetzen der Kopfschmerzen stark verlängert. Da zudem eine Mikrohämaturie

auftrat, dürfte die bilaterale subdurale Blutung durch Dicumarol ausgelöst worden sein.

Fall 59.

Autor: Nathanson et al. (124) (Fall 2).

64-jähriger Mann; Dicumarol wegen Reinfarkt; bei einer Prothrombinzeit von 48 Sekunden (übermäßige Gerinnungshemmung) Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt); Patient erregbar, verwirrt und desorientiert; Fazialisparese links; im Röntgenbild des Schädels Corpus pineale nach links verdrängt; xanthochromer Liquor unter erhöhtem Druck; Operation: bilaterales subdurales Hämatom ausgeräumt; Besserung.

Fall 60.

Autor: Wiener und Nathanson (195) (Fall 2).

74-jährige Frau; Dicumarol wegen Coronarsklerose und rezidivierender Lungenembolie; nach fast 2 Therapiejahren cerebrale Thrombose; 4 Monate danach bei fortgesetzter Dicumarol-Therapie Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt), Somnolenz, Inkontinenz; Patientin verwirrt und lethargisch; Babinski'sches Zeichen links positiv, homonyme Hemianopsie auf der linken Seite; xanthochromer Liquor; Prothrombinzeit 15 Sekunden (unzureichende Gerinnungshemmung); im Carotisangiogramm bilaterales subdurales Hämatom; Besserung nach Operation.

Fall 61.

Autor: Wiener und Nathanson (195) (Fall 3).

72-jähriger Mann; Warfarin wegen Myocardinfarkt; nach 2 Therapiemonaten bei einer Prothrombinzeit von 28 Sekunden (therapeutische Gerinnungshemmung) Ecchymosen, Hämatemesis und anhaltende Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt);

in den folgenden 6 Wochen progredient Sprachschwierigkeiten; Patient bei der Aufnahme in die Klinik desorientiert; auf der rechten Seite Sensibilitätsausfälle, rechtsseitige Hemiparese; xanthochromer Liquor; Prothrombinzeit 22,5 Sekunden (unzureichende Gerinnungshemmung); im Carotisangiogramm bilaterales subdurales Hämatom; keine Operation; Wiederherstellung.

Fall 62.

Autor: Pan et al. (133).

75-jähriger Mann mit normalem Blutdruck; Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei einer Prothrombinzeit von 47 Sekunden (übermäßige Gerinnungshemmung) Hämaturie, Hämatemesis, starke Kopfschmerzen (für Trauma kein Anhalt) und Harninkontinenz; Patient verwirrt und stuporös, Vomitus, linke Pupille dilatiert und starr, Cheyne-Stokes'sche Atmung, Babinski'sches Zeichen links positiv, im Ventrikulogramm subdurales Hämatom, Ventrikelflüssigkeit blutig; bei Operation bilaterales subdurales Hämatom ausgeräumt; Besserung.

Fall 63.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 2).

67-jähriger Mann; Coumadin wegen Myocardinfarkt; bei therapeutischer Gerinnungshemmung bilaterales subdurales Hämatom (xanthochromer Liquor); bei Operation bilaterales subdurales Hämatom ausgeräumt; Wiederherstellung.

Fall 64.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 3).

65-jähriger Mann; Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei therapeutischer Gerinnungshemmung bilaterales subdurales Hämatom (xanthochromer Liquor); bei Operation bilaterales subdurales Hämatom ausgeräumt; Wiederherstellung.

Eigene Fälle:

Fall 65: F.P. (männlich), geboren am 19.7.1910 (Krbl.-Nr. 583/64).

In der Gefangenschaft nach dem 2. Weltkrieg wurde der Patient mehrmals bis zur Bewußtlosigkeit geschlagen; einmal soll er eine Woche lang bewußtlos gewesen sein.

Im Jahre 1960 wurde ein Herzklappenfehler festgestellt.

Am Morgen des 4. Januar 1964 konnte der Patient plötzlich nicht mehr sprechen; er verstand jedoch alles und antwortete schriftlich. Es bestanden keine Lähmungen oder sonstige Gesundheitsstörungen.

Der Patient wurde wegen Aortenstenose und Hirnembolie mit motorischer Aphasie in ein Münchner Krankenhaus eingewiesen. Man begann mit einer Marcumar-Therapie, obwohl die Diagnose der Hirnembolie nicht gesichert wurde. Bis Ende Februar 1964 bildete sich die Sprachstörung allmählich zurück. Bei entsprechender Kontrolle des Quick-Werts im Abstand von etwa 14 Tagen wurde der Patient weiterhin mit Marcumar behandelt.

Seit Ende März 1964 klagte der Patient über zunehmend heftige Kopfschmerzen. Für einen Unfall oder ein Schädeltrauma ergab sich kein Anhalt. Es trat eine vorübergehende Temperaturerhöhung auf 38°C auf.

Gegen Mitte April 1964 wurde der Patient immer häufiger verwirrt.

Wegen eines akuten apoplektiformen Geschehens wurde er erneut in ein Münchner Krankenhaus eingewiesen. Der Patient war unruhig und somnolent; zwischendurch reagierte er auf grobe Reize und auf einzelne Fragen ganz überraschend. Die Pupillen reagierten nicht auf Licht; die Konvergenz war nicht prüfbar. Die Reflexe waren schwach auslösbar, aber nicht sicher herabgemindert; es lagen keine pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Pyramidenzeichen vor.

Eine linksseitige Carotisangiographie am 17. April 1964 ergab kein sicheres subdurales Hämatom. Danach trat eine leichte Verschlechterung des Befindens auf.

Am 21. April 1964 fand man eine deutliche Pronation der linken Hand mit leichter Absinktendenz. Vorübergehend trat Doppeltsehen auf. Ferner fielen eine Bulbärsprache und ein Singultus auf. Erbrechen wurde nicht beobachtet.

Man beobachtete keine Pyramidenzeichen. Der Patient klagte über Verstärkung der Kopfschmerzen beim Husten. Die Bewußtseinslage wechselte mehrfach; der Patient war vorwiegend bewußtlos, dann wieder verwirrt. Für eine Stauungspapille ergaben sich keine sicheren Anhaltspunkte. Der Patient war inkontinent.

Am 23. April 1964 wurde der Patient in die Nervenklinik der Universität München eingeliefert. Bei der Aufnahme erhob man folgenden Befund:

Herz nach links verbreitert; kräftiges systolisches Geräusch über allen Ostien mit fraglichem Punctum maximum über der Aorta; Blutdruck 120/105 mm Hg. Der Patient war somnolent sowie zeitlich und örtlich desorientiert; er reagierte nur schwach auf kräftiges Anrufen und auf Schmerzreize.

Neurologischer Befund:
Geringe, nicht sichere Nackensteife. Pupillen gleichweit, eng; reagierten regelrecht auf Licht. Am Augenhintergrund keine Stauungszeichen. Zuweilen hatte man den Eindruck einer linksseitigen Fazialisschwäche. Der Befund an den übrigen Hirnnerven war unauffällig.
Arm- und Beinreflexe ohne sichere Seitendifferenz (mit höchstens angedeuteter Linksbetonung) auszulösen. Trömner'sches Zeichen rechts positiv. Babinski'sches Zeichen beidseits nicht sicher positiv; lediglich Spreizphänomen (rechts ausgeprägter als links). Keine Tonusanomalien. Nach Spontanbewegungen zu schließen keine gröberen

Paresen.
Sensibilität und Koordination waren nicht prüfbar.

Die vorläufige Diagnose lautete: Verdacht auf subdurales Hämatom bei Antikoagulantien-Therapie; Ausschluß einer cerebralen Raumbeschränkung oder einer cerebralen Minderdurchblutung verschiedener Ursache.

Der Quick-Wert betrug 86 %. Es wird nicht mitgeteilt, wann die Marcumar-Therapie beendet wurde.

Eine beidseitige Carotisangiographie ergab neben Zeichen einer allgemeinen Gefäßsklerose: Über der rechten Hemisphäre Abdrängung der Randgefäße von der Schädelkalotte; nur geringfügige Verlagerung der A. cerebri anterior dextra nach links. Links Abdrängung der Randgefäße von der Schädelkalotte nicht eindeutig nachzuweisen; Zeichen einer Verlagerung der Mittellinienstrukturen nur angedeutet. Diesen Befund deutete man als rechtsseitiges subdurales Hämatom, wobei eine geringe subdurale Flüssigkeitsansammlung über der linken Hemisphäre nicht mit Sicherheit auszuschließen war.

Noch am 23. April 1964 wurde der Patient in ein anderes Münchner Krankenhaus zur Operation verlegt; die Einweisungsdiagnose lautete: rechtsseitiges und fragliches linksseitiges subdurales Hämatom bei Antikoagulantien-Therapie.

Am 24. April 1964 entleerte man auf jeder Seite von Bohrlöchern aus ein subdurales Hämatom von etwa 40 ml Inhalt.

In den ersten Tagen nach der Operation erholte sich der Patient außerordentlich schlecht. Erst ab dem 10. Tag post operationem trat eine deutliche Besserung des Befindens ein. Am 13. Tag konnte der Patient bereits aufstehen.

Im weiteren Verlauf erholte sich der Patient so gut, daß er am 16. Mai 1964 aus der stationären Behandlung entlassen werden konnte.

Kommentar:
Der 53-jährige Patient wurde etwa 3 Monate lang wegen einer Hirnembolie, die jedoch nicht als gesichert anzusehen ist, mit Marcumar behandelt; es bestand eine Aortenklappenstenose mit einem entsprechenden Blutdruck (120/105 mm Hg). Einen Hinweis auf eine eventuell spontan entstandene cerebrale Thrombose liefert lediglich das Carotisangiogramm vom 23. April 1964: Zeichen einer allgemeinen Gefäßsklerose.

Das Carotisangiogramm ergab als hauptsächlichen Befund ein rechtsseitiges und ein fragliches linksseitiges subdurales Hämatom; für einen Gefäßverschluß, für einen Hirntumor oder für ein Aneurysma ergaben sich keine Anhaltspunkte. In diesem Fall hätte im Hinblick auf die Progredienz der neurologischen Symptome ein Glioblastom oder ein metastatischer Hirntumor in Frage kommen können.

Etwa 3 - 4 Wochen vor der Operation traten als erstes Symptom der Blutungskomplikation zunehmend heftige Kopfschmerzen auf. 2 Wochen später war der Patient häufig verwirrt; in einem Carotisangiogramm war zu dieser Zeit ein subdurales Hämatom mit Sicherheit noch nicht nachweisbar. In der folgenden Woche beobachtete man eine zunehmende Bewußtseinstrübung; zeitweise war der Patient bewußtlos.

Welche Rolle die Antikoagulantien-Therapie bei der Entstehung des bilateralen subduralen Hämatoms einnahm, läßt sich nicht entscheiden. Zwar wurde die Gerinnungshemmung regelmäßig kontrolliert, doch werden die Quick-Werte nicht mitgeteilt. Die Antikoagulantien-Therapie dürfte um den 17. April 1964 abgebrochen worden sein. Bei der Aufnahme in die Nervenklinik lag der Quick-Wert mit 86 % über dem therapeutischen Bereich. Ein Schädeltrauma oder eine Pachymeningosis haemorrhagica interna konnte nicht festgestellt werden. Die wahrscheinlichste Ursache des bilateralen subduralen Hämatoms ist eine Hypoprothrombinämie.

Fall 66: M.D. (männlich), geboren am 26.9.1903 (Krbl.-Nr. 754/63).

Seit 1960 litt der Patient an Angina pectoris mit ziehenden Schmerzen in der Brust bei Anstrengungen. Es bestanden keine Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Seit 1961 wurde der Patient regelmäßig mit Marcumar behandelt.

Im Februar 1963 stürzte er auf der Treppe. Der ganze Körper wurde dabei heftig erschüttert; angeblich erlitt der Patient kein Schädeltrauma. Er hatte das Gefühl, als sei im Kopf etwas gerissen. Der Patient gibt an, daß sich seit dieser Zeit etwas im Kopf "gerührt" habe.

Einige Wochen später verspürte er Kopfschmerzen, die in ihrer Stärke und Dauer wechselten, aber immer wieder auftraten.

Seit etwa 20. Mai 1963 nahmen die Kopfschmerzen - vorwiegend in der Stirn und über dem rechten Ohr - an Heftigkeit zu und waren nunmehr dauernd vorhanden.

Gegen Ende Mai 1963 wurde der Patient zunehmend vergeßlich, zeitweise langsam, zeitweise dagegen unruhig. Seit dieser Zeit litt er auch zeitweilig an Brechreiz.

Seit Anfang Juni 1963 war er schläfrig und mußte häufig gähnen. Sehstörungen, Lähmungen oder Schwindelanfälle traten nicht auf.

Bei einer neurologischen Untersuchung waren die Bauchdeckenreflexe sowie die Achillessehnenreflexe nicht auslösbar; es fielen beidseitiges Zwangsgreifen und eine allgemeine Muskelhypotonie auf. Im übrigen war der neurologische Befund nicht pathologisch. Abgesehen von motorischer Unruhe, Euphorie, zeitweiliger Benommenheit sowie Urteils- und Distanzlosigkeit, war der psychische Befund nicht auffällig.

Am 10. Juni 1963 wurde der Patient zum Ausschluß eines beginnenden Stirnhirntumors bzw. eines hirnatrophischen Prozesses bzw. eines subduralen Hämatoms in die Nervenklinik der Universität München eingewiesen.

Bei der Aufnahme war der körperliche Befund unauffällig; der Patient klagte über Kopfschmerzen und zeitweise über Brechreiz.

Neurologischer Befund:
Schädelkalotte diffus klopfschmerzhaft, ebenso auf beiden Seiten die Austrittspunkte des N. supraorbitalis und N. infraorbitalis (1. bzw. 2. Trigeminusdruckpunkt). Kopf frei beweglich. Keine Nackensteife.
Pupillen beidseits etwas entrundet; Reaktion auf Licht gut, auf Konvergenz träge. Keine Augenmuskelparesen, kein Nystagmus. Beidseits keine Stauungspapille.
Gehör auf der linken Seite herabgesetzt (seit 1949).
Befund an den übrigen Hirnnerven unauffällig. Insgesamt keine sicheren Ausfallserscheinungen an den Hirnnerven.
Armreflexe seitengleich auslösbar; Trömner'sches Zeichen beidseits negativ. Bauchdeckenreflexe beidseits negativ. Patellar- und Achillessehnenreflexe seitengleich, gut auslösbar, nicht gesteigert. Keine Pyramidenzeichen, keine Kloni.
Motilität unauffällig, insbesondere keine Paresen oder Tonusanomalien.
Koordination unauffällig (insbesondere Romberg'sches Zeichen und Gang).
Oberflächen- und Tiefensensibilität nicht gestört.

Psychischer Befund:
Der Patient wirkte leicht benommen, war aber zeitlich und örtlich voll orientiert. Es bestand eine gewisse motorische Unruhe. Auch fiel eine Merkschwäche auf.

Die vorläufige Diagnose lautete: Verdacht auf cerebrale Raumbeschränkung (fraglicher Stirnhirntumor, fragliches subdurales Hämatom).

Wegen der Marcumar-Behandlung mußte eine beabsichtigte Carotisangiographie verschoben werden; Marcumar wurde abgesetzt.

Am 11. Juni 1963 betrug der Quick-Wert 33 %. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Urinbefund und Luesreaktionen waren unauffällig. Im Elektroencephalogramm fanden sich Veränderungen mit wechselnder Seitenbetonung.

Am 12. Juni 1963 betrug der Quick-Wert 53 %. Zur Normalisierung des Quick-Werts erhielt der Patient vom 12. bis zum 18. Juni 1963 10 mg Konakion pro die intramuskulär.

Am 14. Juni 1963 betrug der Quick-Wert 78 %. Bei einer linksseitigen Carotisangiographie konnte ein doppelseitiges subdurales Hämatom von geringer Ausdehnung nachgewiesen werden. Der Patient klagte zeitweise über Kopfschmerzen und schlief viel. Der neurologische Befund hatte sich nicht geändert.

Am 18. Juni 1963 betrug der Quick-Wert 96 %. In Lokalanästhesie wurde aus zwei Bohrlöchern ein doppelseitiges subdurales Hämatom entleert. Nach der Operation war der Patient bewußtseinsklar. Zeitweise traten Kopfschmerzen auf; im übrigen kam es zu keinen Komplikationen. Die histologische Untersuchung der Dura mater cerebri ergab eine Pachymeningosis haemorrhagica interna mit Resten einer ältern Blutung.

Am 20. und 22. Juni 1963 erhielt der Patient je 10 mg Konakion. Die Operationswunde war am 22. Juni reizlos. Im Bereich der Wunde klagte der Patient über stärkere Schmerzen.

Am 25. Juni 1963 verspürte der Patient nur noch leichte Kopfschmerzen; er konnte bereits für längere Zeit aufstehen. Bei einer Kontroll-Angiographie zeigte sich ein geringer Resterguß, der durch eine Nachpunktion entleert werden konnte. Die Operationswunde war reizlos abgeheilt.

Eine neurologische Nachuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund. Der Patient war ruhiger und nicht mehr benommen.

Am 26. Juni 1963 wurde er aus der stationären Behandlung entlassen.

Kommentar:
Der 59-jährige Patient wurde etwa 2 Jahre lang wegen Angina pectoris mit Marcumar behandelt.

4 Wochen vor Feststellung des bilateralen subduralen Hämatoms traten als erstes Symptom an Intensität zunehmende Kopfschmerzen auf. Man muß einen Kausalzusammenhang zwischen den Kopfschmerzen und dem Sturz auf der Treppe (fragliches Schädeltrauma!), der etwa 3 Monate zuvor erfolgte, annehmen. In der Tat traten einige Wochen nach dem Sturz Kopfschmerzen auf, die jedoch in ihrer Intensität wechselten und vorübergehend auch ganz abklangen. 2 Wochen vor Feststellung des subduralen Hämatoms fielen zunehmende Merkschwäche, Somnolenz bzw. psychomotorische Unruhe auf.

Angiographisch stellte man ein bilaterales subdurales Hämatom fest, das operativ entfernt wurde.

Die Quick-Werte während der Antikoagulantien-Therapie werden nicht mitgeteilt. Zur Zeit der Aufnahme in die Nervenklinik - der Patient stand noch unter dem Einfluß der Antikoagulantien - lag der Quick-Wert mit 33 % über dem therapeutischen Optimum. Die Antikoagulantien-Therapie hat sicher nicht die Blutung ausgelöst; da eine ältere subdurale Blutung zum Stillstand kam, wurde durch die mäßige Hypoprothrombinämie auch nicht die Hämostase verhindert.

Als Ursache der Blutungskomplikation ist vielmehr die histologisch nachgewiesene Pachymeningosis haemorrhagica interna anzusehen; das auslösende Moment könnte ein Schädeltrauma gewesen sein. Der Pachymeningosis haemorrhagica interna entsprechen das Alter des Patienten sowie die Tatsache, daß ein bilaterales subdurales Hämatom vorlag.

Es ist anzunehmen, daß die bei Pachymeningosis haemorrhagica interna auftretende intradurale Blutung in diesem Fall in den Subduralraum einbrach. Aus der Anamnese ergibt sich kein Anhalt für die Ursache der Pachymeningosis haemorrhagica interna.

Auf Grund der Progredienz der neurologischen Symptome kamen differentialdiagnostisch auch ein beginnender Hirntumor bzw. ein cerebraler Gefäßprozeß in Frage.

Kombination verschiedenartiger intrakranieller Blutungen

In einigen Fällen erstreckten sich die intrakraniellen Blutungen auf mehr als einen Bereich der Schädelhöhle. Solche Fälle wurden bereits beschrieben (Fall 14 - 16, 31 und 47); es handelte sich dabei um primäre intracerebrale und intracerebellare bzw. subarachnoidale Blutungen, die beispielsweise in das Ventrikelsystem einbrachen. Bei den folgenden Fällen lassen sich keine Vermutungen darüber anstellen, an welcher Stelle in der Schädelhöhle der Ursprungsort der Blutung zu suchen ist. Hervorzuheben ist die Tatsache, daß alle diese Komplikationen bei der Sektion festgestellt wurden (vergleiche auch Fall 76!).

Fall 67.

Autor: Groch et al. (51) (Fall 3).

Ein 55-jähriger Mann mit normalem Blutdruck erlitt einen embolischen Hirninfarkt; es bestand Vorhofflimmern. Eine Lumbalpunktion verlief traumatisch.

Eine Woche später entnahm man bei einer erneuten Lumbalpunktion einen leicht xanthochromen Liquor.

Einige Tage danach trat eine Lungenembolie auf; der Patient erhielt 75 mg Heparin. Er verstarb 5 Stunden später.

Sektionsbefund:
Multiple hämorrhagische Hirninfarkte; frische intracerebrale Blutung; Emboli in der Lunge.

Kommentar:
Der leicht xanthochrome Liquor hätte den Verdacht auf eine hämorrhagische Infarzierung des Gehirns lenken müssen. Die Ursache des xanthochromen Liquors könnte andererseits in der ersten, traumatisch verlaufenen Lumbalpunktion zu suchen sein. Jedenfalls sind Groch et al. (51) der Ansicht, daß der Patient für eine Therapie mit Heparin geeignet war. Sie glauben ferner, das Heparin für den tödlichen Ausgang nicht verantwortlich machen zu können, obwohl der Verlauf akut war und man bei der Sektion eine f r i s c h e intracerebrale Blutung fand.

Fall 68.

Autor: Wiener und Nathanson (195) (Fall 5).

Ein 64-jähriger Mann wurde mit Antikoagulantien zuerst wegen eines Myocardinfarkts, später wegen einer nicht diagnostizierten cerebralen Affektion behandelt.

Im Mai 1960 stürzte er einige Male.

Am 1. Juni 1960 erlitt er eine Verletzung an der linken Schädelseite. Mehrere Stunden später erbrach er; vorübergehend war er stuporös. Bei der Aufnahme in die Klinik fand man eine Abschürfung an der linken Schläfe, Stupor, eine linksseitige Hemiparese und eine Prothrombinzeit von 19 Sekunden (normal 12 Sekunden). Der Liquor war xanthochrom. Ein Carotisangiogramm zeigte auf der rechten Seite eine subdurale Ansammlung. Anschließend räumte man ein großes, chronisches subdurales Hämatom mit sehr gut ausgebildeten Membranen aus.

Der Patient erlangte nicht mehr das Bewußtsein; er starb am 14. Tag nach der Operation.

Sektionsbefund:
Keine Anzeichen einer subduralen Blutung; mehrere alte und frische hämorrhagische Infarkte im rechten Scheitellappen; im Mittelhirn ein Erweichungsherd.

Kommentar:
Die Gerinnungshemmung war unzureichend. Am Tag der Aufnahme hatte der Patient ein Schädeltrauma erlitten. Bei der Operation fand man jedoch ein chronisches subdurales Hämatom. Möglicherweise hatte der Patient mehr als ein Schädeltrauma erlebt.

Fall 69.

Autor: Nathanson et al. (124) (Fall 1).

Ein 69-jähriger Mann mit Hypertonie erlitt im Jahre 1953 einen Herzinfarkt.

Am 11. Juni 1956 begann man wegen einer fraglichen Hirnembolie mit einer Dicumarol-Therapie. Es bestand Vorhofflimmern. Der Liquor war normal.

Am 17. Juni traten Schmerzen im Hinterhaupt und leichtes Fieber auf.

Am 18. Juni war der Liquor leicht xanthochrom.

An den folgenden Tagen hielten die Kopfschmerzen an; der Patient blieb bei vollem Bewußtsein.

Am 21. Juni kam er schnell in ein Koma. Die Pupillen waren gleichweit, rund und starr. Die Cornealreflexe fehlten. Es bestand eine Hyperreflexie ohne Seitendifferenzen. Auf beiden Seiten war ein Fußklonus auslösbar. Der Liquor war xanthochrom und stark blutig. Die Prothrombinzeit betrug 21 Sekunden (normal 12 Sekunden), lag also unter dem therapeutischen Bereich. Der Patient starb während einer Tracheotomie.

Sektionsbefund:
Über der linken Großhirnhemisphäre ausgedehntes subdurales Blutgerinnsel; frische intracerebrale Blutung; im Tegmentum, in der Brücke und im Mittelhirn mehrere frische, fokale Blutungen.

Kommentar:
Eine Beziehung zwischen Dicumarol-Therapie und Auftreten des subduralen Hämatoms könnte bestritten werden, da der Patient mit Kopfschmerzen und Fazialisparese in die Klinik eingeliefert wurde. Jedoch darf der klinische Verlauf - besonders der zunächst klare und farblose, dann xanthochrome und zuletzt blutige Liquor - nicht übersehen werden. Weiterhin wird die Annahme einer kausalen Beziehung zur Dicumarol-Therapie durch den Sektionsbefund erhärtet, der ein großes, frisches subdurales Gerinnsel und mehrere kleine frische Blutungen im Gehirn ergab. Für ein Trauma ergab sich kein Anhalt.

Fall 70.

Autor: Barron und Fergusson (16) (Fall 4).

Eine 60-jährige Frau mit Hypertonie, Dyspnoe und Sprachschwierigkeiten wurde seit dem 2. Januar 1957 wegen einer Lungenembolie mit Dicumarol behandelt.

Am 24. Januar betrug die Prothrombinzeit 34,4 Sekunden (normal 11,2 Sekunden).

Am Morgen des 25. Januar klagte die Patientin über Kopfschmerzen und kam ins Koma; die Extremitäten der rechten Seite waren schlaff, die rechte Pupille dilatiert und starr. Der Blutdruck betrug 210/110 mm Hg. Bei einer Lumbalpunktion wurde ein blutiger Liquor entnommen. Die Prothrombinzeit betrug 38,2 Sekunden (normal 12 Sekunden). Die Patientin starb am frühen Nachmittag des gleichen Tages.

Sektionsbefund:
Generalisierte Arteriosklerose; Hypertrophie des linken Ventrikels; frisches, ausgedehntes subdurales Hämatom; über dem rechten Stirnlappen Blut im Subarachnoidalraum; im Tegmentum frische ausgedehnte Blutung, in den 4. Ventrikel eingebrochen; in den Basalganglien unzählige kleine, alte Erweichungsherde.

Kommentar:
Die Patientin litt an einer Hypertonie. Die Prothrombinzeit lag im therapeutischen Bereich. Aus der Vorgeschichte ergab sich keinerlei Anhalt für ein Trauma. Das subdurale Hämatom ist der Antikoagulantien-Therapie zuzuschreiben. Die Blutung in den Hirnstamm war die entscheidende Todesursache; sie wurde durch erhöhten intrakraniellen Druck und durch die Antikoagulantien-Therapie verursacht.

Fall 71.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 22).

63-jähriger Mann mit Hypertonie; Dicumarol wegen Myocardinfarkt; bei übermäßiger Gerinnungshemmung tödliches subdurales Hämatom (xanthochromer Liquor); Sektion: subdurales Hämatom; kleine Blutung ins Mittelhirn.

Fall 72.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 23).

70-jährige Frau mit Hypertonie; Dicumarol wegen Reinfarkt; bei unzureichender Gerinnungshemmung tödliche subarachnoidale und subdurale Blutungen (blutiger Liquor); Operation und Sektion: subarachnoidale und subdurale Blutungen am linken Kleinhirnbrückenwinkel.

Blutung ins Labyrinth:

Fall 73.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 8).

42-jährige Frau mit rheumatischer Herzerkrankung; Dicumarol wegen Hirnembolie; bei übermäßiger Gerinnungshemmung Blutung ins Labyrinth; Wiederherstellung.

Fragliche intrakranielle Blutungen

Fall 74.

Autor: Groch et al. (51) (Fall 4).

45-jähriger Mann mit normalem Blutdruck; Dicumarol wegen eines Verschlusses einer Hirnarterie; Prothrombinzeit stets im therapeutischen Bereich; fragliche intrakranielle Blutung; Besserung.

Fall 75.

Autor: Shapiro et al. (163).

Eine Frau wurde wegen eines Myocardinfarkts mit Dicumarol behandelt; bei übermäßiger Gerinnungshemmung petechiale Blutungen, massive Hämaturie und fragliche intrakranielle Blutung; Exitus (keine Sektion).

Besonderheiten

Die folgenden Fälle wurden aus der Übersicht ausgeklammert, da sie bemerkenswerte Besonderheiten aufweisen.

Bei Fall 76 fand man bei der Sektion neben intrakraniellen (intracerebralen und subduralen) Blutungen auch eine spinale Subarachnoidalblutung; ein ähnlicher Fall wurde nicht beschrieben. Außerdem ereignete sich der Zwischenfall bei nicht kunstgerecht durchgeführter Antikoagulantien-Therapie.

Fall 76.

Autor: Duff und Shull (35).

Eine 36-jährige Frau wurde wegen einer Thrombophlebitis mit Dicumarol und Penicillin behandelt. Man führte keine Kontrollen der Gerinnungsverhältnisse durch. Es traten starke Schmerzen in Kopf, Nacken, Schultern und Rücken auf.

Nach etwa 5 Behandlungswochen kam es zu einem Schock mit ausgedehnten Hämorrhagien; es entwickelte sich eine linksseitige Hemiparese. Die Patientin verstarb. Die Prothrombinzeit (im Sektionsblut bestimmt) war mit 85 Sekunden stark verlängert.

Sektionsbefund:
Blutungen in Gehirn, Subduralraum des Gehirns, Subarachnoidalraum des Rückenmarks, Herz, Nieren, Leber, Lunge, Periost, Retroperitonealraum und Haut; Hirn- und Lungenoedem.

Kommentar:
Während der Antikoagulantien-Therapie wurden keine Laborkontrollen durchgeführt. Im Sektionsblut fand man eine stark verlängerte Prothrombinzeit. Dieser Todesfall ist einer nicht kunstgerecht durchgeführten Therapie mit Antikoagulantien zuzuschreiben.

Die Lokalisation der Schmerzen gab bereits einen ersten Hinweis auf eine intrakranielle und intraspinale Blutung.

Auch die zwei folgenden Fälle demonstrieren die Notwendigkeit einer regelmäßigen und kunstgerechten Kontrolle der antithrombotischen Therapie (siehe auch Fall 7 und 40!):

Fall 77.

Autor: Shlevin und Lederer (164).

Eine 79-jährige Frau mit Hypertonie wurde wegen Thrombose einer Netzhautvene mit Dicumarol behandelt. Die Thromboplastinzeit wurde nicht bestimmt. Nach 3 Wochen Antikoagulantienbehandlung traten Ecchymosen, Zahnfleischbluten und Hämaturie auf; Dicumarol wurde abgesetzt. Die Patientin wurde in stationäre Behandlung aufgenommen. Es entwickelten sich eine Herzinsuffizienz und - bei einer Prothrombinzeit von 360 Sekunden - Koma sowie Inkontinenz. Die Patientin starb.

Sektionsbefund:
Subdurales Hämatom; Blutungen in Meningen, Haut, Retroperitonealraum, Nierenbecken, Harnblase, Magen und Duodenum; generalisierte Arteriosklerose; Herzhypertrophie und -dilatation; leichte Leberzirrhose.

Kommentar:
Während der Antikoagulantien-Therapie wurden keine Bestimmungen der Thromboplastinzeit vorgenommen. Nach Absetzen des Antikoagulans wurde - nachdem sich eine Herzinsuffizienz entwickelt hatte - eine extrem verlängerte Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit) bestimmt. Die Herzinsuffizienz und die Leberzirrhose dürften für die Hyperreaktion verantwortlich sein.

Fall 78.

Autor: Olwin und Paul (127).

71-jährige Frau mit Hypertonie; Antikoagulantien wegen Thrombose einer Netzhautvene; tödliche cerebrale Blutung; 19 Tage vor dem Tode Prothrombinspiegel 14 %, danach war Patientin nicht mehr zur Kontrolle erschienen.

In einem Fall verursachte nicht die Antikoagulantien - Therapie, sondern der Einbruch eines Meningeoms in den Sinus cavernosus eine tödliche Subarachnoidalblutung:

Fall 79.

Autor: Carter (25) (Fall 1).

Ein 67-jähriger Mann wurde wegen Stenose der A. basilaris (wahrscheinlich infolge Thrombose) mit Phenindione behandelt; die Prothrombinzeit lag konstant bei etwa 30 Sekunden.

6 Wochen nach der Entlassung aus der Klinik klagte er über starke Kopfschmerzen, wurde schnell bewußtlos und starb.

Die Prothrombinzeit hatte 20 Sekunden betragen, lag also unter dem therapeutischen Bereich.

Bei der Sektion fand man eine massive subarachnoidale Blutung, für die man zunächst die Antikoagulantien verantwortlich machte. Man fand jedoch am rechten Flügel des Os sphenoides einen Tumor, der in den Sinus cavernosus eingebrochen war. Bei dem Tumor handelte es sich um ein Meningeom. Die A. basilaris und die A. cerebri posterior dextra waren stenosiert. Der Lobus occipitalis war erweicht. Weder die Hirn- noch die Halsarterien enthielten Thromben.

Kommentar:
Da die Prothrombinzeit nie über den therapeutischen Bereich hinaus verlängert war und da keine andere Blutung (zum Beispiel Hämaturie) vermerkt wurde, kann die Antikoagulantien-Therapie nicht für die Subarachnoidalblutung verantwortlich gemacht werden. Allerdings ist zu erwägen, ob unter dem Einfluß der Antikoagulantien die Hämostase verzögert oder verhindert wurde.

Bei Patienten mit frischen Hirninfarkten unter Antikoagulantien-Therapie besteht die Gefahr einer hämorrhagischen Infarzierung des Gehirns (Fall 80 und 81):

Fall 80.

Autor: Wright und McDevitt (200) (Fall 3).

53-jährige Frau; in der Vorgeschichte rheumatische Herzerkrankung, Vorhofflimmern, Myocardinfarkt und rezidivierende periphere arterielle Embolien einschließlich Hirnembolien, fast 6 Jahre Therapie mit oralen Antikoagulantien; jetzt Depot-Heparin wegen Verdacht auf Hirnläsion (Koma); Gerinnungszeit unbekannt, Prothrombinzeit unter dem therapeutischen Bereich; Exitus; Sektion: 2 anämische Infarkte in der rechten Großhirnhemisphäre, ein ausgedehnter hämorrhagischer Infarkt in der inneren Kapsel der linken Seite.

Fall 81.

Autor: Meyer et al. (115).

Alter und Geschlecht unbekannt; wegen eines frischen Hirninfarkts Plasmin und irrtümlich Warfarin in hoher Dosierung; Exitus; Sektion: ausgedehnter hämorrhagischer Hirninfarkt.

Weitere hämorrhagische Hirninfarkte:

Fall 82.

Autor: MacMillan und Brown (95).

Alter und Geschlecht unbekannt; in der Vorgeschichte cerebrale Thrombose; Heparin wegen Beinvenenthrombose; bei therapeutischer Gerinnungshemmung Exitus; Sektion: hämorrhagischer Hirninfarkt.

Fall 83.

Autor: MacMillan und Brown (95).

Alter und Geschlecht unbekannt; in der Vorgeschichte Hirnembolie; Cyclocumarol wegen Myocardinfarkt; bei einer "Prothrombinzeit" von 24 % (therapeutische Gerinnungshemmung) Exitus; Sektion: hämorrhagischer Hirninfarkt.

Fall 84.

Autor: MacMillan und Brown (95).

Alter und Geschlecht unbekannt; Heparin wegen Myocardinfarkt; bei therapeutischer Gerinnungshemmung Exitus; Sektion: hämorrhagischer Hirninfarkt, Mesenterialembolien.

Bei einer Patientin mit einem frischen Hirninfarkt kam es unter der Wirkung der Antikoagulantien zu einer intracerebralen Blutung:

Fall 85.

Autor: Vastola und Frugh (184).

Wegen eines Gefäßverschlusses im Gehirn wurde eine Frau ungefähr 6 Stunden nach Beginn der klinischen Erscheinungen mit Coumadin behandelt.

Am 3. Krankenhaustag wurde die Patientin stuporös; es hatte sich eine komplette linksseitige Hemiplegie entwickelt. Die Prothrombinzeit war auf das 2,8 fache des Normalwerts verlängert.

Am 4. Krankenhaustag hatte sich der Stupor vertieft. Der Liquor war klar und enthielt 225 mg% Eiweiß.

Am 5. Krankenhaustag blutete die Patientin aus dem Mund.

Am 6. Krankenhaustag war der neurologische Status der Patientin unverändert. Die Blutung aus dem Mund hielt weiter an; außerdem trat eine massive Hämaturie auf. Die Prothrombinzeit war auf das 4,2 fache des Normalwerts verlängert. Der Liquor war klar; er enthielt 230 mg% Eiweiß und Bilirubin.

Über den weiteren Krankheitsverlauf werden keine Angaben gemacht.

Kommentar:
Der am 6. Krankenhaustag gewonnene Liquor enthielt Bilirubin das eine intracerebrale Blutung anzeigte. Diese Blutung war mehrere Tage zuvor aufgetreten, als die Prothrombinzeit noch innerhalb des therapeutischen Bereichs lag. Die Blutung ist in das Gebiet des ersten Infarkts erfolgt.

Bei unzureichender antithrombotischer Therapie kann es zu einer Hirnembolie mit folgender Blutung kommen:

Fall 86.

Autor: Vander Veer et al. (183) (Fall 3).

Ein 59-jähriger Mann wurde im November und Dezember 1948 wegen eines akuten Vorderwandinfarkts mit Dicumarol behandelt.

Am 11. Januar 1951 wurde der Patient mit einem Reinfarkt erneut in die Klinik eingewiesen. Er wurde mit Tromexan behandelt.

Am 23. Januar trat eine motorische Aphasie auf. Das Hoffmann'sche Zeichen war auf der rechten Seite positiv. Auf der gleichen Seite bestand eine Hyperreflexie. Auf der linken Seite hatte sich eine Fazialisparese entwickelt.

Am 26. Januar verstarb der Patient.

Der Prothrombinspiegel hatte bei 3 Kontrollen 40 % oder mehr betragen.

Sektionsbefund:
Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels des Herzens massiv infarziert; alter, verheilter apikaler Infarkt; im linken Ventrikel ein Wandthrombus, der zu multiplen Niereninfarkten geführt hatte; im rechten Hinterhauptslappen eine Blutung, die durch eine Embolie entstanden war.

Der folgende Fall zeigt in aller Eindringlichkeit, daß eine fehldiagnostizierte intracerebrale Blutung unter der Wirkung gerinnungshemmender Medikamente einen tödlichen Verlauf nehmen kann:

Fall 87.

Autor: Marshall und Shaw (100).

Bei einer Frau hatte sich eine linksseitige Hemiparese von

1 Stunde Dauer entwickelt. Sie hatte keine Kopfschmerzen; sie erbrach nicht. Zur Zeit der Einweisung in die Klinik war sie komatös. Der Liquor war nicht blutig. Das Arteriogramm zeigte, daß die A. cerebri anterior um 3 mm nach links verdrängt war. Man stellte die Diagnose: akuter, nicht embolischer Hirninfarkt. Eine Antikoagulantien-Therapie wurde mit Heparin eingeleitet und mit Phenylindanedione (Dindevan) fortgeführt.

Am 21. Behandlungstag ereignete sich ein weiterer apoplektischer Insult, dem die Patientin erlag.

Sektionsbefund:
Bei dem ersten Ereignis handelte es sich um eine intracerebrale Blutung. Eine weitere, frische Blutung war in einem anderen Bereich des Gehirns aufgetreten und stellte die Todesursache dar.

Kommentar:
Wenn auch der Liquor nicht blutig war, so hätte man doch die Verdrängung der A. cerebri anterior sowie das Koma im Sinne eines raumfordernden intrakraniellen Prozesses interpretieren müssen.

In den Fällen 88 und 89 lag eine Kontraindikation für eine Antikoagulantien-Therapie - ein blutiger Liquor - vor.

Fall 88.

Autor: Groch et al. (51).

Eine 16-jährige Patientin litt an einer rheumatischen Herzerkrankung.

Am 3. März 1958 wurde sie mit Kopfschmerzen und einer linksseitigen Hemiparese in stationäre Behandlung aufgenommen.

Am folgenden Tag bekam sie einen generalisierten Anfall. Man verzeichnete Vorhofflimmern.

Am 5. März führte man eine Lumbalpunktion durch; der Liquor war blutig, doch sah man die Lumbalpunktion als traumatisch an.

Am 7. März begann man mit einer Antikoagulantien-Therapie; man hatte die Diagnose "multiple cerebrale Embolie bei rheumatischer Herzkrankheit" gestellt.

In den folgenden Tagen besserte sich die Hemiparese.

Am 10. März traten starke Kopfschmerzen sowie Nackensteifigkeit auf. Das Babinski'sche Zeichen war auf beiden Seiten positiv. Der Liquor war xanthochrom und enthielt 69 mg% Eiweiß. Das Antikoagulans wurde abgesetzt.

Die neurologischen Symptome bildeten sich vollständig zurück.

Kommentar:
Die erste Lumbalpunktion war wahrscheinlich nicht traumatisch, sondern repräsentierte eine spontane subarachnoidale Blutung. Die Patientin hätte keine Antikoagulantien erhalten dürfen; durch die Antikoagulantien-Therapie wurde wahrscheinlich die Subarachnoidalblutung verstärkt.

Fall 89.

Autor: Groch et al. (51) (Fall 2).

Eine 77-jährige Frau wurde plötzlich benommen und verlor das Bewußtsein.

Am 8. November 1956 wurde sie in die Klinik aufgenommen; sie war somnolent. Der Blutdruck betrug 150/90 mm Hg. Eine neurologische Untersuchung ergab folgenden Befund: Ophthalmoplegie, schwere Dysarthrie, abgeschwächte Cornealreflexe, fehlender Würgreflex und einseitige Pyramidenzeichen.

Lumbalpunktionen am 8., 9. und 16. November ergaben einen xanthochromen und blutigen Liquor mit einem erhöhten Eiweißgehalt.

Wegen einer akuten, schweren Thrombophlebitis verordnete man der Patientin am 16. November Heparin und Dicumarol.

Die Patientin starb am 18. November.

Sektionsbefund:
Ausgedehnte Blutung im Pons; multiple atheromatöse Plaques in den Gefäßen an der Hirnbasis.

Kommentar:
Trotz der schweren Thrombophlebitis hätte die Patientin keine Antikoagulantien erhalten dürfen, da der Liquor bei 3 Lumbalpunktionen xanthochrom und blutig war.

Weitere Hirnstammblutungen:

Fall 90.

Autor: Barron und Fergusson (16).

Ein Mann mit Hypertonie; Dicumarol (Indikation unbekannt); bei einer Prothrombinzeit von 21 Sekunden (unzureichende Gerinnungshemmung) Blutung in Medulla oblongata; Exitus.

Fall 91.

Autor: Wells und Urrea (191) (Fall 12).

35-jährige Frau; Marcumar wegen Thrombophlebitis; bei übermäßiger Gerinnungshemmung Hirnstammblutung (Liquor normal); Wiederherstellung.

III. Zusammenfassende Darstellungen - Ergebnisse

Bei 91 Patienten, die nicht an einer bakteriellen Endocarditis litten, traten im Verlaufe einer Antikoagulantien-Therapie intrakranielle Blutungen auf. Alter und Geschlecht werden von 71 Patienten mitgeteilt (Abbildung 4). Es sind mehr (42) Männer als (29) Frauen betroffen. Die Blutungskomplikationen traten gehäuft bei den mittleren und höheren Altersgruppen auf. In den mittleren Altersgruppen von 40 - 59 Jahren finden sich 17 Männer und 12 Frauen, insgesamt also 29 Patienten (41 %). 37 Patienten (52 %) waren über 59 Jahre alt, wobei die Männer (24) gegenüber den Frauen (13) fast um das Doppelte überwiegen. Auf Patienten im Alter zwischen 60 und 69 Jahren entfallen allein 20 (28 %) intrakranielle Blutungen; in diesem Lebensjahrzehnt sind Männer viermal so häufig betroffen wie Frauen.

Die Indikationen für eine Behandlung mit Antikoagulantien sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Am häufigsten wurden ein Myocardinfarkt und ein cerebraler Gefäßprozeß mit Antikoagulantien behandelt. Bei zwei Patientinnen wurden Fehldiagnosen gestellt: In einem Fall sah man eine Subarachnoidalblutung als Hirnembolie an (Fall 88); bei der anderen Patientin hielt man eine cerebrale Blutung für einen Hirninfarkt (Fall 87). Während sich die erste Patientin erholte, erlag die andere unter der Antikoagulantien-Therapie einer weiteren cerebralen Blutung.

Über die verabreichten gerinnungshemmenden Medikamente gibt folgende Zusammenstellung Aufschluß:

| | |
|---|---|
| unbekannt | 10 |
| Dicumarol | 37 |
| andere Cumarin-Derivate (meist Marcumar, Tromexan oder Coumadin) | 20 |
| Indandion-Derivate (in einem Fall zusätzlich Dicumarol) | 3 |

Abbildung 4: Alters- und Geschlechtsverteilung bei 71 Patienten mit intrakraniellen Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie (Erläuterungen siehe Text!)

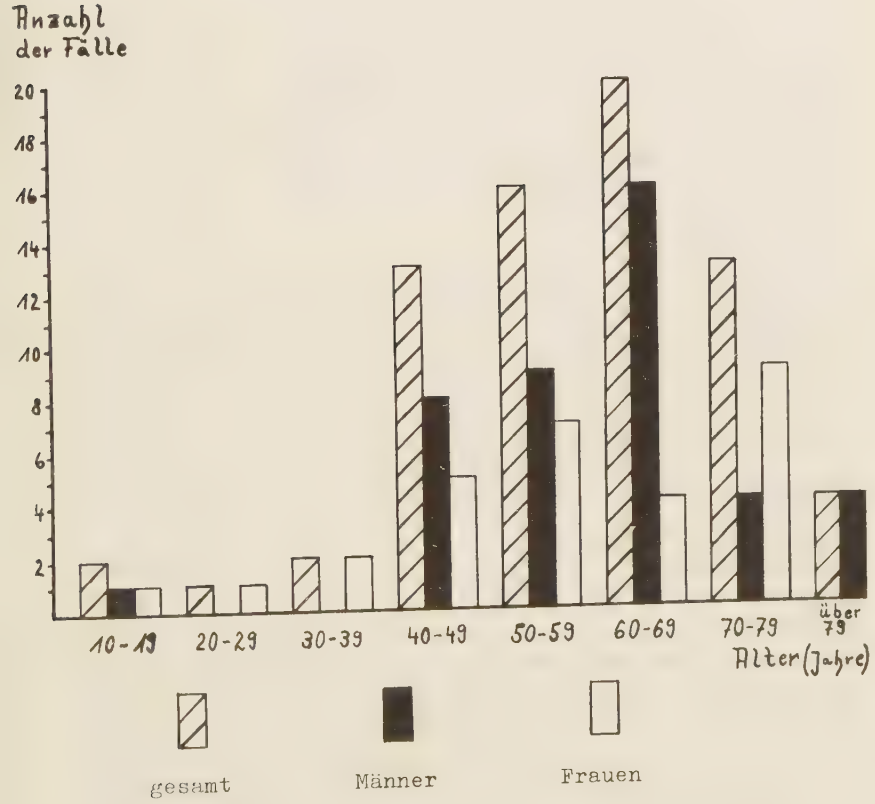


Tabelle 14: Indikation für eine Antikoagulantien-Therapie

| | Anzahl der Patienten |
|---|---|
| unbekannt | 2 |
| Thromboseprophylaxe | 4 |
| Thrombophlebitis | 6 |
| Venenthrombose im Bein | 5 |
| Lungenembolie bzw. -infarkt | 3 |
| Thrombophlebitis und Lungenembolie | 1 |
| Thrombose einer Netzhautvene | 2 |
| Herzinfarkt | 22 |
| Angina pectoris | 3 |
| periphere Arteriosklerose | 2 |
| periphere arterielle Embolie (außer Arterien des Gehirns) | 4 |
| Cerebralsklerose | 2 |
| cerebrale Thrombose | 7 |
| Verschluß eines Hirngefäßes | 5 |
| Hirnembolie bzw. -infarkt | 2 |
| Hirnembolie bei rheumatischer Herzerkrankung | 6 |
| nicht näher diagnostizierter cerebraler Gefäßprozeß | 9 |
| Hirnembolie bzw. -infarkt als Fehldiagnose | 2 |
| Myocardinfarkt und periphere arterielle Embolie | 1 |
| Coronarsklerose und Lungenembolie | 1 |
| Coronarinsuffizienz und Cerebralsklerose und Beinvenenthrombose | 1 |
| Myocardinfarkt und cerebrale Affektion | 1 |
| | 91 |

| | |
|---|---|
| Heparin | 8 |
| Heparin bzw. Heparinoid und orales Antikoagulans (meist Dicumarol) | 12 |
| Plasmin und Warfarin | 1 |

Über Art und Verlauf der Blutungskomplikation unterrichtet Tabelle 15. Von den insgesamt 91 Patienten mit intrakraniellen Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie wurden 15 (16,5 %) wiederhergestellt (7 nach Operation) und 6 (6,6 %) gebessert (3 nach Operation). Bei 4 Patienten (4,4 %) war der Verlauf "nicht tödlich" (1 Operation). 63 Patienten (69,2 %) erlagen der Blutung (2 Operationen, 36 Sektionen, 5 Operationen und Sektionen). Von 3 Patienten (3,3 %) ist der Verlauf unbekannt (1 Operation). Insgesamt wurden 19 Operationen (in der überwiegenden Mehrzahl bei Patienten mit subduralem Hämatom) und 41 Sektionen vorgenommen.

Intracerebrale Blutungen (einschließlich petechiale Blutungen und Hirnstammblutungen) traten bei 19 Patienten auf (Tabelle 15). Von 17 Patienten ist das Geschlecht bekannt; es handelt sich um 9 Männer und 8 Frauen (Tabelle 16). Von 2 Patienten mit Hypertonie, die starben, sind Alter und Geschlecht unbekannt. Die intracerebralen Blutungen verteilen sich bei den Männern vorwiegend auf die höheren, bei den Frauen auf die mittleren und höheren Altersgruppen. Eine Hypertonie lag bei den Männern in 7 Fällen, bei den Frauen in 2 Fällen vor. 1 Patientin hatte einen normalen Blutdruck. Von den übrigen Patienten sind die Blutdruckverhältnisse unbekannt. Insgesamt starben 9 der 11 Hypertoniker an einer intracerebralen Blutung. Die Gerinnungshemmung war in 4 Fällen unzureichend und in 4 Fällen übermäßig; in 4 Fällen lag sie im therapeutischen Bereich. Von 5 Patienten sind die Gerinnungsverhältnisse zur Zeit der Blutungskomplikation nicht bekannt. In den Fällen 14 - 16 lag eine übermäßige Gerinnungshemmung vor; in diesen Fällen brach eine

Tabelle 15: Intrakranielle Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie

| Blutung (B.) | Anzahl | Wiederherstellung | | Besserung | | nicht tödlich 1) | | Todesfälle | | | | Verlauf unbekannt | Operationen gesamt | Sektionen gesamt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Sektionen | Operationen und Sektionen | | | |
| intracerebrale B. | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 12 | 0 | 9 | 0 | 1 | 1 | 9 |
| petechiale intracerebrale B. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Hirnstammblutung | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| hämorrhagischer Hirninfarkt | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| cerebrale B. | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Subarachnoidalblutung | 12 | 3 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 4 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Ventrikelblutung | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| unilaterales subdurales Hämatom | 10 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 6 | 2 | 2 | 2 | 0 | 8 | 4 |

1) keine weiteren Angaben

Tabelle 15 (Fortsetzung)

| Blutung (B.) | Anzahl | Wiederherstellung | | Besserung | | nicht tödlich | | Todesfälle | | | | Verlauf unbekannt | Operationen gesamt | Sektionen gesamt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Sektionen | Operationen und Sektionen | | | |
| bilaterales subdurales Hämatom | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 [2] | 8 | 1 |
| B. ins Labyrinth | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kombination verschiedenartiger intrakranieller Blutungen | 11 [3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 0 | 9 | 2 | 0 | 2 | 11 |
| intracerebrale + subdurale + spinale subarachnoidale B. | 1 [4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| fragliche cerebrale B. | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| fragliche intrakranielle B. | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gesamt | 91 | 15 | 7 | 6 | 3 | 4 | 1 | 63 | 2 | 36 | 5 | 3 | 19 | 41 |

2) Patient wurde operiert 3) Fall 14-16, 31, 47, 67-72 4) Fall 76

Tabelle 16: Intracerebrale Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie

| Männer | | | | Frauen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alter | Blut-druck | Gerinnungs-hemmung | Verlauf | Alter | Blut-druck | Gerinnungs-hemmung | Verlauf |
| 46 | H | Üb | tödl. | 35 | ? | Üb | W |
| 59 | ? | Uz | tödl. | 44 | ? | ? | tödl. |
| 65 | H | Th | tödl. | 53 | ? | Uz | tödl. |
| 66 | H | Th | tödl. | 59 | H | Üb | W |
| 68 | H | Uz | tödl. | 68 | H | Üb | nicht tödl. |
| 72 | H | Th | tödl. | 77 | N | ? | tödl. |
| 83 | H | ? | tödl. | ? | ? | Th | ? |
| ? | H | Uz | tödl. | ? | ? | ? | tödl. |
| ? | ? | ? | tödl. | | | | |

H = Hypertonie
N = normaler Blutdruck
Uz = unzureichende Gerinnungshemmung
Th = therapeutische Gerinnungshemmung
Üb = übermäßige Gerinnungshemmung
W = Wiederherstellung

intracerebrale bzw. intracerebellare Blutung in die Liquorräume ein.

Von 8 Hypertonikern sind die Gerinnungsverhältnisse bekannt; 2 mal lag eine unzureichende, 3 mal eine therapeutische und 3 mal eine übermäßige Gerinnungshemmung vor. Die 6 verstorbenen Hypertoniker waren Männer.

Das Ausmaß der Gerinnungshemmung scheint das Auftreten von intracerebralen Blutungen in geringem Grade zu beeinflussen.

8 der 19 Patienten wurden wegen eines cerebralen Gefäßprozesses (Hirninfarkt) mit Antikoagulantien behandelt. 5 Patienten erhielten Antikoagulantien wegen einer cerebralen Thrombose. 4 dieser Patienten waren Hypertoniker; bei 1 Patienten war die Gerinnungshemmung übermäßig, bei 1 Patienten lag sie im therapeutischen Bereich. Bei allen 5 Patienten war der Verlauf tödlich.

Bei 3 Patienten stellte eine cerebrale Thrombose oder Embolie die Indikation für eine Antikoagulantien-Therapie dar. 1 Patient mit Hypertonie starb; die Gerinnungshemmung war unzureichend. Bei 1 Patientin war die Gerinnungshemmung übermäßig, bei 1 Patientin lag sie im therapeutischen Bereich.

Es starben also 6 der 8 Patienten mit einem Hirninfarkt während einer Antikoagulantien-Therapie an einer intracerebralen Blutung.

Die näher beschriebenen Symptome der intracerebralen Blutungen waren:

| | |
|---|---|
| Kopfschmerzen | 1 mal |
| Benommenheit | 1 mal |
| Koma | 1 mal |
| Stupor | 1 mal |
| Halbseitenlähmung | 2 mal |
| Fazialisparese | 1 mal |
| motorische Aphasie | 2 mal |
| einseitige Hyperreflexie | 1 mal |
| klonische Krämpfe | 1 mal |

Außer den intracerebralen Blutungen traten unter dem Einfluß der Antikoagulantien 2 mal Hämaturie, 1 mal petechiale Hautblutungen und 1 mal Blutungen aus dem Mund auf.

Bei 6 Patienten wurden Lumbalpunktionen durchgeführt. 3 mal war der Liquor normal, 3 mal war er xanthochrom (in 1 Fall war außerdem der Eiweißgehalt stark erhöht).

Bei 1 Patientin wurde eine Carotisangiographie durchgeführt; der Befund wird nicht mitgeteilt. Bei einer Craniotomie räumte man ein ausgedehntes intracerebrales Hämatom aus; der Verlauf war nicht tödlich.

2 andere Patientinnen wurden wiederhergestellt. Von 1 Patientin ist der Verlauf unbekannt. Von den insgesamt 19 Patienten starben 15; in 11 Fällen wurde die Diagnose "intracerebrale Blutung" durch die Sektion bestätigt. 6 der verstorbenen Patienten waren wegen eines Hirninfarkts mit Antikoagulantien behandelt worden (siehe oben!).

Zu hämorrhagischen Hirninfarkten kam es während einer Antikoagulantien-Therapie bei 5 Patienten, die alle starben (5 Sektionen) (Tabelle 15). Eine Patientin war 53 Jahre alt; als Symptom des hämorrhagischen Hirninfarkts trat bei unzureichender Gerinnungshemmung ein Koma auf. Von den übrigen Patienten sind Alter und Geschlecht unbekannt. Die Blutdruckverhältnisse werden von keinem der Patienten mitgeteilt. Bei 3 Patienten lag eine therapeutische Gerinnungshemmung vor.

2 Patienten wurden wegen eines frischen Hirninfarkts mit Antikoagulantien behandelt; es kam zur hämorrhagischen Infarzierung des Gehirns. Die Vorgeschichte der bereits oben erwähnten 53-jährigen Frau ist charakteristisch für eine Hirnembolie: rheumatische Herzerkrankung mit Vorhofflimmern, Myocardinfarkt und rezidivierende periphere arterielle Embolien.

Bei 15 Patienten traten cerebrale Blutungen auf (Tabelle 15) dabei ist nicht sicher zu entscheiden, ob es sich um intracerebrale oder um Subarachnoidalblutungen gehandelt hat. Von 11 Patienten (7 Männer und 4 Frauen) sind Alter und Geschlecht bekannt. 3 der Männer waren zwischen 40 und 59 und 4 Männer über 59 Jahre alt; die 4 Frauen waren über 59 Jahre alt. In 2 Fällen wurde ein normaler Blutdruck, in 5 Fällen wurde eine Hypertonie vermerkt. 2 mal lag eine unzureichende, 5 mal eine therapeutische und 3 mal eine übermäßige Gerinnungshemmung vor.

4 Patienten wurden wegen eines cerebralen Gefäßprozesses mit Antikoagulantien behandelt. 1 Patientin erhielt Antikoagulantien wegen einer cerebralen Thrombose; sie starb. Einem Patienten verabreichte man wegen einer fraglichen cerebralen Thrombose eine Heparin-Injektion; 6 Stunden später kam er in ein Koma und starb. 2 Patienten wurden wegen cerebraler Thrombose oder Embolie mit Antikoagulantien behandelt; 1 Patient mit Hypertonie starb bei therapeutischer Gerinnungshemmung.

Als Zeichen der cerebralen Blutungen wurden beobachtet:

| | |
|---|---|
| Kopfschmerzen | 2 mal |
| Koma | 2 mal |
| Paralyse im Arm | 1 mal |

Neben den cerebralen Blutungen kam es 1 mal zu Hämaturie und 1 mal zu Ecchymosen.

Es wurden 2 Lumbalpunktionen durchgeführt; in einem Fall stand der Liquor unter erhöhtem Druck und war blutig, im anderen Fall war er xanthochrom und blutig.

14 der 15 Patienten mit cerebralen Blutungen starben; es wurden 4 Sektionen durchgeführt. Von 1 Patienten ist der Verlauf unbekannt.

Subarachnoidalblutungen wurden bei 12 Patienten beobachtet (Tabelle 15). Von 10 Patienten sind Alter und Geschlecht bekannt; es handelt sich um 7 Männer und 3 Frauen (Tabelle 17)

Tabelle 17: Subarachnoidalblutungen bei Antikoagulantien-Therapie

| Männer | | | | Frauen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alter | Blutdruck | Gerinnungshemmung | Verlauf | Alter | Blutdruck | Gerinnungshemmung | Verlauf |
| 40 | ? | ? | nicht tödl. | 16 | ? | ? | W |
| 44 | ? | Üb | tödl. | 25 | ? | Uz | W |
| 44 | ? | Üb | tödl. | 52 | H | Üb | W |
| 53 | N | Th | B | | | | |
| 57 | ? | Üb | tödl. | | | | |
| 67 | ? | Uz | tödl. | | | | |
| 72 | N | Th | B | | | | |

H = Hypertonie
N = normaler Blutdruck
Uz = unzureichende Gerinnungshemmung
Th = therapeutische Gerinnungshemmung
Üb = übermäßige Gerinnungshemmung
B = Besserung
W = Wiederherstellung

Subarachnoidalblutungen finden sich bei den Männern gehäuft in den mittleren Altersgruppen; bei den Frauen scheinen die

unteren und mittleren Altersgruppen betroffen zu werden. Bei 2 Männern lag ein normaler Blutdruck, bei 1 Frau eine Hypertonie vor. Die Gerinnungshemmung war 2 mal unzureichend und 4 mal übermäßig; 2 mal lag sie im therapeutischen Bereich. In geringem Grade scheint das Ausmaß der Gerinnungshemmung das Auftreten von Subarachnoidalblutungen zu beeinflussen.

8 der 12 Patienten mit Subarachnoidalblutungen wurden wegen eines cerebralen Gefäßprozesses mit Antikoagulantien behandelt.

2 Patienten erhielten Antikoagulantien wegen einer cerebralen Thrombose. Bei einem dieser Patienten hatte der Einbruch eines Meningeoms in den Sinus cavernosus eine tödliche Subarachnoidalblutung zur Folge. Bei dem anderen Patienten, dessen Zustand sich besserte, hatte eine therapeutische Gerinnungshemmung vorgelegen.

2 Patienten litten an einer rheumatischen Herzerkrankung. Bei einem Patienten bestand Vorhofflimmern; der andere Patient hatte bereits eine Mesenterialembolie erlitten. Beide Patienten wurden wegen einer Hirnembolie mit Antikoagulantien behandelt; bei übermäßiger Gerinnungshemmung kam es zu tödlichen Subarachnoidalblutungen.

4 Patienten erhielten Antikoagulantien wegen eines nicht näher diagnostizierten cerebralen Gefäßprozesses. 1 Patient starb an einer Subarachnoidalblutung, die bei übermäßiger Gerinnungshemmung aufgetreten war.

Die Symptome einer Subarachnoidalblutung waren:

| | |
|---|---|
| Kopfschmerzen (meist stark) | 5 mal |
| Zeichen eines meningealen Reizzustandes | 4 mal |
| (Nackensteife | 3 mal) |
| "Anfälle" | 1 mal |
| Benommenheit | 1 mal |
| Koma | 2 mal |
| Desorientiertheit | 1 mal |

| | |
|---|---|
| Verwirrtheitszustände | 1 mal |
| Adynamie | 1 mal |
| Vomitus | 1 mal |
| motorische und sensorische Aphasie | 1 mal |
| Hyperreflexie | 1 mal |
| Pyramidenzeichen | 1 mal |

Bei 3 Patienten wurde außer der Subarachnoidalblutung auch eine Hämaturie beobachtet.

Es wurden 6 Lumbalpunktionen vorgenommen. In 2 Fällen war der Liquor xanthochrom (in einem Fall lag außerdem eine Pleozytose, im anderen Fall außerdem ein erhöhter Eiweißgehalt vor), in 1 Fall blutig und in 3 Fällen xanthochrom und blutig (in einem Fall lagen außerdem ein erhöhter Eiweißgehalt, in einem anderen Fall außerdem eine Pleozytose und ein erhöhter Eiweißgehalt vor). Weiterhin wurde ein Röntgenogramm des Schädels angefertigt, das keinen pathologischen Befund ergab. Negative Befunde lieferten auch ein Carotisangiogramm, ein Pneumencephalogramm und ein Elektroencephalogramm. Ein weiteres Elektroencephalogramm zeigte eine Subarachnoidalblutung an.

3 der 12 Patienten mit Subarachnoidalblutungen wurden wiederhergestellt und 2 in gebessertem Zustand aus der Klinik entlassen. Bei 3 Patienten war der Verlauf nicht tödlich. 4 Patienten starben (3 Sektionen); diese Patienten waren wegen eines cerebralen Gefäßprozesses mit Antikoagulantien behandelt worden (siehe oben!).

Unilaterale subdurale Hämatome traten bei 10 Patienten (5 Männer, 5 Frauen) unter Antikoagulantien-Therapie auf (Tabelle 15 und 18). Die subduralen Hämatome waren bei den Männern gehäuft in den höheren, bei den Frauen gehäuft in den mittleren Altersgruppen zu verzeichnen. 2 Patienten waren Hypertoniker. In 4 Fällen lag ein normaler Blutdruck vor. Die Gerinnungshemmung war 2 mal unzureichend und 2 mal übermäßig; 5 mal lag sie im therapeutischen Bereich.

Tabelle 18: Unilaterale subdurale Hämatome bei Antikoagulantien-Therapie

| Männer | | | | Frauen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alter | Blut-druck | Gerinnungs-hemmung | Verlauf | Alter | Blut-druck | Gerinnungs-hemmung | Verlauf |
| 56 | N | Üb | tödl. | 41 | ? | Th | B |
| 61 | ? | ? | W | 50 | ? | Th | tödl. |
| 65 | N | Th | tödl. | 55 | N | Th | W |
| 67 | N | Uz | W | 55 | ? | Th | tödl. |
| 80 | H | Uz | tödl.*) | 79 | H | Üb | tödl. |

*) Schädeltrauma

N = normaler Blutdruck
H = Hypertonie
Uz = unzureichende Gerinnungshemmung
Th = therapeutische Gerinnungshemmung
Üb = übermäßige Gerinnungshemmung
W = Wiederherstellung
B = Besserung

Das Ausmaß der Gerinnungshemmung beeinflußt möglicherweise das Auftreten von subduralen Hämatomen.

Eine Patientin wurde wegen einer cerebralen Thrombose mit Antikoagulantien behandelt. Bei therapeutischer Gerinnungshemmung entwickelte sich ein subdurales Hämatom. Der Zustand der Patientin besserte sich nach Operation.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei den übrigen Patienten mit subduralem Hämatom kein cerebraler Gefäßprozeß vorlag; die Mehrzahl dieser Patienten wurde wegen eines Myocardinfarkts mit Antikoagulantien behandelt.

Bei einem Patienten entwickelte sich 9 Stunden nach einem Schädeltrauma ein Koma; die Gerinnungshemmung war unzureichend. Nach einer Carotisangiographie entfernte man operativ ein einseitiges, frisches subdurales Blutgerinnsel. Der Patient starb 24 Stunden nach dem Eingriff. Bei den übrigen Patienten ließ sich ein Schädeltrauma nicht nachweisen.

Die subduralen Hämatome verursachten folgende Symptome:

| | |
|---|---|
| Kopfschmerzen (meist stark) | 4 mal |
| Koma | 3 mal |
| Somnolenz | 1 mal |
| zunehmende Bewußtseinstrübung | 1 mal |
| mäßige Bradyphrenie | 1 mal |
| Desorientiertheit | 1 mal |
| Gedächtnisschwund | 1 mal |
| Hemiparese | 1 mal |
| Fazialisparese | 1 mal |
| Pupillenstarre | 1 mal |
| Anisocorie | 1 mal |
| fehlende Cornealreflexe | 1 mal |
| Pyramidenzeichen | 2 mal |

Außer den subduralen Hämatomen traten während der Antikoagulantien-Therapie bei einer Patientin Hämaturie, Zahnfleischbluten und Ecchymosen auf; die Gerinnungshemmung war übermäßig. Bei einem Patienten kam es 10 Wochen vor Einsetzen der neurologischen Symptome zu Nasenbluten.

Die Liquorverhältnisse sind von 5 Patienten bekannt; 1 mal lag ein normaler, 3 mal ein xanthochromer und 1 mal ein xanthochromer und blutiger Liquor vor. Bei einem Patienten ergab eine Röntgenaufnahme des Schädels eine Verdrängung des Corpus pineale. In 4 Fällen lieferte eine Carotisangiographie positive Befunde.

3 Patienten wurden nach Operation wiederhergestellt; in 1 Fall besserte sich das Zustandsbild nach Operation. 6 Patienten starben (1 Patient nach erlittenem Schädeltrauma); es wurden 2 Operationen, 2 Sektionen und in 2 Fällen eine Operation und Sektion durchgeführt. Insgesamt nahm man also 8 Operationen und 4 Sektionen vor.

Zu bilateralen subduralen Hämatomen kam es bei 9 Patienten (7 Männer, 2 Frauen) während einer Antikoagulantien-Therapie (Tabelle 15 und 19). Bei den Männern traten die bilateralen subduralen Hämatome gehäuft in den höheren Altersgruppen auf; die beiden betroffenen Frauen waren ebenfalls über 59 Jahre alt. Eine Hypertonie wurde nicht registriert. 3 mal lag eine unzureichende und 3 mal eine übermäßige Gerinnungshemmung vor; 2 mal lag sie im therapeutischen Bereich. Das Ausmaß der Gerinnungshemmung scheint das Auftreten der bilateralen subduralen Hämatome nicht zu beeinflussen.

Wie die Mehrzahl der Patienten mit unilateralen subduralen Hämatomen, wurden auch die meisten Patienten mit bilateralen subduralen Hämatomen wegen einer Coronarinsuffizienz bzw. wegen eines Myocardinfarkts mit Antikoagulantien behandelt. Nur ein Patient erhielt Antikoagulantien wegen einer Hirnembolie; er wurde wiederhergestellt.

Anhaltspunkte für ein Schädeltrauma lagen bei einem Patienten vor. Dieser Patient litt an einer Pachymeningosis haemorrhagica interna.

Tabelle 19: Bilaterale subdurale Hämatome bei Antikoagulantien-Therapie

| Männer | | | | Frauen | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alter | Blut-druck | Gerinnungs-hemmung | Verlauf | Alter | Blut-druck | Gerinnungs-hemmung | Verlauf |
| 53 | N | ? | W | 65 | ? | Üb | tödl. |
| 59 | ? | Uz | W*) | 74 | ? | Uz | B |
| 64 | ? | Üb | ? | | | | |
| 65 | ? | Th | W | | | | |
| 67 | ? | Th | W | | | | |
| 72 | ? | Uz | W | | | | |
| 75 | N | Üb | B | | | | |

*) fragliches Schädeltrauma

N = normaler Blutdruck
Uz = unzureichende Gerinnungshemmung
Th = therapeutische Gerinnungshemmung
Üb = übermäßige Gerinnungshemmung
W = Wiederherstellung
B = Besserung

Die Symptome waren mannigfaltig:

| | |
|---|---|
| Kopfschmerzen (meist stark) | 6 mal |
| Somnolenz | 3 mal |
| zunehmende Bewußtseinstrübung | 1 mal |
| Stupor | 1 mal |
| Verwirrtheitszustände | 4 mal |
| Desorientiertheit | 3 mal |
| Erregbarkeit | 1 mal |
| Lethargie | 2 mal |
| Merkschwäche | 1 mal |
| Nackensteife | 2 mal |
| Vomitus | 1 mal |
| Sensibilitätsausfälle | 1 mal |
| einseitige sensorische Ausfälle | 1 mal |
| homonyme Gesichtsfeldausfälle | 1 mal |
| Hemiparese | 1 mal |
| Fazialisparese | 1 mal |
| motorische Aphasie | 1 mal |
| Pupillenstarre | 2 mal |
| Anisocorie | 1 mal |
| Hyporeflexie | 1 mal |
| Cheyne-Stokes'sche Atmung | 1 mal |
| Singultus | 1 mal |
| Pyramidenzeichen | 2 mal |
| Harninkontinenz | 1 mal |
| Inkontinenz | 1 mal |

Außer den bilateralen subduralen Hämatomen wurden je 1 mal Mikrohämaturie, Hämaturie und Hämatemesis vermerkt. Bei einem Patienten traten 6 - 7 Wochen vor Einsetzen der neurologischen Symptome Hämatemesis und Ecchymosen auf.

Es wurden 7 Lumbalpunktionen vorgenommen; der Liquor war 5 mal xanthochrom (in 1 Fall stand er unter erhöhtem Druck) und 2 mal blutig. Auf einem Röntgenogramm des Schädels war eine Verdrängung des Corpus pineale nachweisbar. Es wurden 5 Carotisangiogramme angefertigt, die in 4 Fällen einen positiven Befund lieferten; in 1 Fall zeigte das Carotisangiogramm eine subdurale Blutung und eine fragliche kontralaterale subdurale Blutung an. Ein Ventrikulogramm ergab einen positiven Befund.

5 Patienten (4 nach Operation) wurden wiederhergestellt; bei 2 Patienten besserte sich das Zustandsbild nach Operation. Von 1 Patienten, der operiert wurde, ist der

Verlauf unbekannt. 1 Blutungskomplikation verlief tödlich (Operation und Sektion). Insgesamt nahm man also 8 Operationen und eine Sektion vor.

Kombination verschiedenartiger intrakranieller Blutungen (Fall 14 - 16, 31, 47, 67 - 72, 76; Tabelle 15).

Alle diese Komplikationen verliefen tödlich.

In den Fällen 14, 15 und 31 brachen 2 frische, massive intracerebrale Blutungen bzw. 1 cerebrale Blutung in die Liquorräume ein; in allen 3 Fällen wurden bei der Sektion Blutungen im Ventrikelsystem vorgefunden, in den Fällen 14 und 15 auch Subarachnoidalblutungen bzw. blutige Hirnhäute. Im Fall 14 kam es außerdem zu petechialen intracerebralen Blutungen. In den Fällen 14 und 15 wurde ein Hirnoedem registriert.

Ein 46-jähriger Mann (Fall 14) und eine 70-jährige Frau (Fall 15) litten an rheumatischer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz. Im Fall 14 wurde außerdem Vorhofflimmern vermerkt. In beiden Fällen war der Blutdruck normal. Die Indikation für eine Behandlung mit Antikoagulantien stellten in beiden Fällen arterielle Embolien dar; Fall 14 wurde etwa 2 Jahre lang wegen rezidivierender Hirn-, Milz- und Niereninfarkte mit Dicumarol, Fall 15 etwa 1 Woche lang wegen einer peripheren arteriellen Embolie mit Heparin und Dicumarol behandelt. Bei der Sektion konnten in beiden Fällen keine Emboli im Gehirn festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der tödlichen Blutungen lag bei beiden Patienten eine übermäßige Gerinnungshemmung vor. Die 70-jährige Frau wurde am Morgen des 8. Therapietages tot im Bett aufgefunden. Im anderen Fall beobachtete man folgende neurologische Symptome: Grand mal, linksseitige Hemiparese, Stupor, blutiger Liquor unter erhöhtem Druck; der Patient starb 5 Tage nach Einsetzen der neurologischen Erscheinungen.

Fall 31 wurde wegen cerebraler Thrombose mit Heparin behandelt; es kam zu "Zeichen" einer cerebralen Blutung.

Im Fall 16 brach eine frische, massive Kleinhirnblutung in die Liquorräume ein; bei der Sektion registrierte man Blutgerinnsel im 3. und 4. Ventrikel sowie blutige Häute des Kleinhirns. Bei diesem Patienten handelte es sich um einen 59-jährigen Mann mit Hypertonie, der wegen eines Myocardinfarkts mit Warfarin behandelt worden war. Bei einer übermäßigen Gerinnungshemmung trat am 6. Therapietag Vomitus auf; der Patient starb am selben Tag.

* *
*

Bei Fall 47 brach eine frische, diffuse Subarachnoidalblutung ins Gehirn ein; außerdem fand man Blutgerinnsel im 3. und 4. Ventrikel. Bei dieser 45-jährigen Patientin mit normalem Blutdruck lag eine Mitralstenose mit Vorhofflimmern vor. Sie wurde wegen rezidivierender Hirnembolien mit Heparin und Dicumarol behandelt; bei der Sektion wurde ein frischer Embolus im Gehirn festgestellt. Bei therapeutischer Gerinnungshemmung hatte sie am 3. Therapietag einen Anfall und kam in ein Koma; außerdem registrierte man eine Déviation conjuguée in Richtung des Blutungsherdes und Pyramidenzeichen. Die Patientin starb 18 Stunden nach Einsetzen der neurologischen Symptome.

* *
*

Im Fall 67 stellte man bei der Sektion eine frische intracerebrale Blutung und multiple hämorrhagische Hirninfarkte fest. Dieser 55-jährige Mann mit normalem Blutdruck wurde etwa 1 1/2 Wochen nach einem embolischen Hirninfarkt (Vorhofflimmern) wegen einer Lungenembolie mit Heparin behandelt. Er starb 5 Stunden nach der Heparin-Injektion.

* *
*

In den Fällen 68 - 72 und 76 fand man bei der Sektion bzw. Operation ein subdurales Hämatom, das in 3 Fällen von größerer Ausdehnung war. In einem Fall wurde ein frisches subdurales Hämatom vermerkt; die Patientin starb etwa 8 Stunden nach Einsetzen der neurologischen Symptome bei einer therapeutischen Gerinnungshemmung (Fall 70). Bei einem Patienten (Fall 68) wurde bei einer Operation ein chronisches subdurales Hämatom ausgeräumt; dieser Patient hatte längstens einen Tag vor der Operation bei einer unzureichenden Gerinnungshemmung ein Schädeltrauma erlitten.

Neben den subduralen Hämatomen fand man bei der Sektion:

alte und frische hämorrhagische Hirninfarkte (Fall 68);
eine frische intracerebrale Blutung sowie frische fokale Blutungen im Hirnstamm und im Mittelhirn (Fall 69);
eine intracerebrale Blutung und eine spinale Subarachnoidalblutung (Fall 76);
eine Blutung im Mittelhirn (Fall 71);
eine Blutung in den Hirnstamm, die in den 4. Ventrikel einbrach, sowie eine Subarachnoidalblutung (Fall 70);
eine Subarachnoidalblutung (Fall 72).

Eine 36-jährige Frau (Fall 76) wurde wegen einer Thrombophlebitis mit Dicumarol behandelt; es traten starke Schmerzen in Kopf, Nacken, Schultern und Rücken sowie eine Hemiparese auf. Ferner kam es zu einem Schock mit ausgedehnten Hämorrhagien. Die Gerinnungshemmung war übermäßig.

Die übrigen 5 Patienten (3 Männer und 2 Frauen; Fall 68 - 72) waren zwischen 60 und 70 Jahre alt. Eine Hypertonie lag bei 4 Patienten vor. Die Gerinnungshemmung war in 3 Fällen unzureichend und in 1 Fall übermäßig; bei 1 Patientin lag eine therapeutische Gerinnungshemmung vor. Die Indikation für eine Antikoagulantien-Therapie stellte 3 mal ein Myocardinfarkt (in einem Fall zusätzlich eine cerebrale Affektion), 1 mal eine fragliche Hirnembolie und 1 mal eine Lungenembolie dar. Es wurden folgende Symptome beobachtet:

| | |
|---|---|
| Kopfschmerzen | 2 mal |
| Stupor | 1 mal |
| Koma | 2 mal |
| leichte Temperaturerhöhung | 1 mal |
| Vomitus (mehrere Stunden nach Schädeltrauma) | 1 mal |
| Pupillenstarre | 1 mal |
| einseitige Pupillenstarre und Mydriasis | 1 mal |
| fehlende Cornealreflexe | 1 mal |
| Halbseitenlähmung | 2 mal |
| Fußkloni | 1 mal |
| Hyperreflexie | 1 mal |

Der Liquor war 2 mal xanthochrom, 2 mal blutig und 1 mal xanthochrom und blutig. In einem Fall ergab eine Carotisangiographie ein subdurales Hämatom. 2 Patienten (Fall 69 und 70) starben am selben Tag, an dem sie in ein Koma kamen.

## IV. Diskussion

Geschlecht und Alter der von intrakraniellen Blutungen betroffenen Patienten: Durch Antikoagulantien verursachte intracerebrale Blutungen und unilaterale subdurale Hämatomie kommen bei Männern und Frauen gleich häufig vor. Subarachnoidalblutungen sind bei Männern etwa doppelt so häufig wie bei Frauen. Von bilateralen subduralen Hämatomen werden Männer etwa 3 - 4 mal so häufig betroffen wie Frauen.

Intracerebrale Blutungen finden sich gehäuft bei den Männern in den höheren (über 59 Jahre), bei den Frauen in den mittleren und höheren Altersgruppen (40 bis 59 bzw. über 59 Jahre), Subarachnoidalblutungen bei den Männern in den mittleren, bei den Frauen wahrscheinlich in den unteren und mittleren Altersgruppen, unilaterale subdurale Hämatome bei den Männern in den höheren, bei den Frauen in den mittleren Altersgruppen und bilaterale subdurale Hämatome bei beiden Geschlechtern in den höheren Altersgruppen.

Ätiologie der intrakraniellen Blutungen: Intracerebrale Blutungen im Verlauf des Hochdruckleidens entstehen durch die Ruptur einer Hirnarterie; sie sind also Rhexisblutungen. Der Wandriß ist die Folge einer chronischen Gefäßerkrankung, der Hyalinose. Die Hyalinose, die sich auf dem Boden der Hypertonie entwickelt, führt zu Strukturveränderungen der Gefäßwand; das Gefäß stellt sich schließlich als ein weitgehend homogenes Rohr dar, das seine elastischen Eigenschaften eingebüßt hat. Die Widerstandsfähigkeit der Gefäßwand ist vermindert. Eine Hypertonie verschiedenster Genese reicht also aus, um eine intracerebrale Blutung zu erklären.

Die meisten spontanen Subarachnoidalblutungen sind auf die Ruptur eines meist anlagebedingten Aneurysmas einer extracerebralen großen Hirnarterie zurückzuführen. Wesentlich seltener stellt ein arteriovenöses Aneurysma die Ursache dar. Ausnahmsweise kann auch ein Morbus Werlhof, ein konstitutioneller hämolytischer Ikterus, eine Urämie, eine Eklampsie, eine Weil'sche Krankheit oder eine Sepsis eine Subarachnoidalblutung verursachen. Oft sind Subarachnoidalblutungen auch die Folge einer primären intracerebralen Blutung, die in den Liquorraum eingebrochen ist, oder einer Verletzung des Gehirns und seiner Häute.

Vor allem die akuten subduralen Hämatome sind häufig auf gedeckte Hirnverletzungen mit ausgiebiger Gewebszertrümmerung zurückzuführen. Durch leichtere Schädelverletzungen können Brückenvenen, die von der Hirnoberfläche zur harten Hirnhaut ziehen, verletzt werden; verletzte Brückenvenen sind eine häufige Ursache eines subduralen Hämatoms. Die Blutung, die im Verlauf der Pachymeningosis haemorrhagica interna auftritt, liegt zwischen den Durablättern, also intradural. Die Blutung kann in den Subduralraum einbrechen. Die Pachymeningosis haemorrhagica interna ist ein chronischer Krankheitsprozeß, der sich an der inneren fibrösen Duraschicht abspielt und der sich durch starke Gefäßwucherungen

sowie durch degenerative Veränderungen des Bindegewebes auszeichnet. Die gebildeten Kapillaren neigen zu Blutungen, die ihrerseits weitere proliferative Gewebsreaktionen auslösen. Entsprechend der Ausdehnung des Krankheitsprozesses kann es zu bilateralen Blutungen kommen. Die Pachymeningosis haemorrhagica interna ist eine besondere Reaktionsform der harten Hirnhaut auf verschiedenartige Noxen (Alkoholismus, Infektions-, Blut- und Mangelkrankheiten, Störungen des Kreislaufsystems und der Nierenfunktion). Nahezu ausschließlich sind ältere Menschen betroffen.

Intrakranielle Blutungen können bei hämorrhagischen Diathesen auftreten. Silverstein (166) wies bei 58 Patienten mit hämorrhagischen Diathesen verschiedener Genese intrakranielle Blutungen nach. Bei 51 Patienten stellte der Gerinnungsdefekt eine Thrombozytopenie dar, der am häufigsten eine Leukämie (bei 27 Patienten) bzw. eine aplastische Anämie (bei 7 Patienten) zugrunde lag. 4 Patienten litten an einer Hämophilie. Bei den übrigen 3 Patienten wurde eine Hypoprothrombinämie festgestellt, die bei 2 Patienten durch Dicumarol und bei 1 Patienten durch eine schwere Lebererkrankung hervorgerufen wurde. Gewöhnlich handelte es sich um intracerebrale Blutungen, die bei Patienten mit akuter Leukämie am schwersten verliefen.

Die Antikoagulantien verursachen außer der therapeutisch erwünschten Hypokoagulabilität über eine Hemmung der latenten Gerinnung (besonders durch Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktionen) eine Herabsetzung der Gefäßwandresistenz (vergleiche "Allgemeiner Teil"!) und begünstigen dadurch das Auftreten auch von intrakraniellen Blutungen.

Die Dauer der Antikoagulantien-Therapie wird in den meisten Krankengeschichten nicht mitgeteilt. Auch aus Tabelle 12

ist nicht ersichtlich, ob die Dauer der Therapie das Auftreten von intrakraniellen Blutungen beeinflußt. Da jedoch alle bei antithrombotischer Therapie beobachteten Blutungen nicht nur eine Funktion der Anzahl der behandelten Patienten, sondern auch eine Funktion der Behandlungsdauer darstellen (vergleiche "Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie"!), sind intrakranielle Blutungen wahrscheinlich häufiger bei Langzeitbehandlung als bei kurzfristiger Therapie zu beobachten.

Das Ausmaß der durch die Antikoagulantien induzierten Hypokoagulabilität scheint einen geringen Einfluß auf das Auftreten intracerebraler bzw. cerebraler Blutungen zu haben. Isolierte intracerebrale Blutungen treten bei unzureichender, therapeutischer und übermäßiger Gerinnungshemmung gleich häufig auf. In den Fällen 14 - 16, in denen eine intracerebrale bzw. intracerebellare Blutung in die Liquorräume einbrach, lag eine übermäßige Gerinnungshemmung vor; es ist zu erwägen, ob der übermäßige gerinnungshemmende Effekt für die Ausdehnung der Blutungen verantwortlich zu machen ist. Die meisten cerebralen Blutungen traten bei therapeutischer Gerinnungshemmung auf. Zu den meisten Subarachnoidalblutungen kam es bei übermäßiger Gerinnungshemmung; doch werden die Gerinnungsverhältnisse nur von zwei Dritteln der Patienten mitgeteilt. Das Ausmaß der Gerinnungshemmung scheint in geringem Grade das Auftreten von Subarachnoidalblutungen zu beeinflussen. Die meisten unilateralen subduralen Hämatome traten bei therapeutischer Gerinnungshemmung auf, so daß hier möglicherweise das Ausmaß der Gerinnungshemmung eine gewisse Bedeutung hat. Das Ausmaß der Gerinnungshemmung scheint keinen Einfluß auf das Auftreten von bilateralen subduralen Hämatomen auszuüben; diese traten bei unzureichender, therapeutischer und übermäßiger Gerinnungshemmung annähernd gleich häufig auf.

In den Fällen, bei denen sich die intrakranielle Blutung auf mehr als einen Bereich der Schädelhöhle erstreckte

(Fall 31, 47, 67 - 72, 76), lag eine unzureichende, therapeutische und übermäßige Gerinnungshemmung annähernd gleich häufig vor. Die Fälle 14 - 16, bei denen es sich um primäre intracerebrale bzw. intracerebellare Blutungen handelt (siehe oben!), sind hier ausgenommen; es wurde festgestellt, daß bei übermäßiger Gerinnungshemmung intracerebrale bzw. intracerebellare Blutungen wahrscheinlich zur Ausbreitung in der Schädelhöhle neigen. Man muß nun berücksichtigen, daß sich bei den meisten übrigen in Frage kommenden Fällen (Fall 67 - 72, 76) nicht feststellen ließ, in welchem Bereich der Schädelhöhle die Blutung ihren Ausgang nahm. Meistens handelte es sich um ältere Patienten; bei nahezu allen Patienten fanden sich Hinweise auf einen Gefäßwandschaden (Hypertonie, in der Vorgeschichte apoplektischer Insult), so daß sich die verschiedenartigen intrakraniellen Blutungen - auch bei nicht ausgeprägter Hypoprothrombinämie - nebeneinander entwickelt haben könnten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine ausgeprägte Hypoprothrombinämie nicht Voraussetzung für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen ist; dies scheint besonders für die subduralen Hämatome zu gelten. Ein bereits durch unzureichende Gerinnungshemmung verursachter Gefäßwanddefekt scheint auszureichen, um eine intrakranielle Blutung auszulösen.

Es sei jedoch an dieser Stelle nochmals betont, daß Quick-Werte von Klinik zu Klinik nicht vergleichbar sind und daß die Bestimmung des Quick-Werts mit einer Faktor-X-empfindlichen Thrombokinase leicht zu einer Überdosierung des Antikoagulans mit nachfolgender Blutung Veranlassung geben kann; die Gründe wurden dargelegt (vergleiche "Überwachung der Antikoagulantien-Therapie"!). Die Art der zur Bestimmung der Thromboplastinzeit verwendeten Thrombokinase ist von keinem Patienten mit intrakraniellen Blutungen bekannt. Dies wäre bei den Fällen wünschenswert, bei denen eine

"unzureichende" bzw. "therapeutische" Gerinnungshemmung vorlag; wäre in diesen Fällen die Thromboplastinzeit mit einer Faktor-X-empfindlichen Thrombokinase bestimmt worden, so hätte das Ergebnis der Bestimmung hinsichtlich des Schutzes vor einer Blutung nur eine geringe Aussagekraft. Die Gerinnungsverhältnisse zur Zeit einer Blutung können also nur mit Vorbehalten beurteilt werden.

Bereits nach einer relativ niedrigen Heparin-Dosis kommt es zu einer Senkung des Quick-Werts bis an die Grenze des therapeutischen Optimums (vergleiche "Überwachung der Antikoagulantien-Therapie"!). 12 Patienten mit intrakraniellen Blutungen waren mit Heparin und einem Cumarin- bzw. Indandion-Derivat behandelt worden; doch ist aus den meisten Krankengeschichten nicht ersichtlich, ob das Heparin die zur Zeit der Blutung registrierten Gerinnungsverhältnisse beeinflußt hat. Bei Fall 15 trug die Heparin-Medikation sicher zu der über den therapeutischen Bereich hinaus verlängerten Prothrombinzeit bei. Bei Fall 47 war die Heparin-Dosierung anscheinend zu niedrig, um einen pathologischen Effekt zu erzielen.

Bei chronischer Stauungsleber - infolge Herzinsuffizienz (Rechtsinsuffizienz) - und Leberschäden ist die Cumarin- bzw. Indandion-Toleranz verringert (Tabelle 4). Eine Herzinsuffizienz lag bei 7 Patienten (Fall 1, 14, 15, 48, 49, 51, 77), eine Leberzirrhose bei Fall 77 vor; bei nahezu allen Patienten wurde eine übermäßige Gerinnungshemmung festgestellt. Eisenberg (39) erklärt den pathologischen Effekt mit einer Verwertungsstörung des der Leber angebotenen Vitamins K, also letztlich mit einer verminderten Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X.

Eine verminderte renale Filtration führt zu einer erhöhten Kumulation von Cumarin- und Indandion-Derivaten (39). Bei zwei Patienten (Fall 28 und 33) könnte eine Oligurie für einen übermäßigen gerinnungshemmenden Effekt verantwortlich sein.

Eine Hypertonie wurde gehäuft bei den von intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen betroffenen Patienten registriert: bei 11 Patienten mit intracerebralen und bei 5 Patienten mit cerebralen Blutungen lag eine Hypertonie vor. Da das Ausmaß der Gerinnungshemmung nur einen geringen Einfluß auf das Auftreten von intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen zu haben scheint, ist dem durch die Hypertonie verursachten Gefäßwanddefekt eine größere Bedeutung zuzuerkennen als dem durch die Hypokoagulabilität hervorgerufenen. Bereits oben wurde dargelegt, daß Hypertonien über eine Hyalinose der Hirnarterien eine intracerebrale Blutung verursachen können. Je ausgeprägter die Gefäßwandalteration ist, desto geringere Defekte im Gerinnungssystem genügen zur Manifestierung der Blutung. Daher erscheint bei Hypertonikern, die mit Antikoagulantien behandelt werden, äußerste Vorsicht und Zurückhaltung geboten. Eine Hypertonie mit Werten von über 200/110 mm Hg sollte - besonders bei Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen - eine Kontraindikation für eine gerinnungshemmende Therapie darstellen (vergleiche "Kontraindikationen der Antikoagulantien-Therapie"!).

Eine selbst geringgradige Hypoprothrombinämie ist als wahrscheinlichste Ursache der subarachnoidalen und subduralen Blutungen anzusehen. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatomen wurde nur ausnahmsweise eine Hypertonie festgestellt. Bei einem Patienten (Fall 79) verursachte der Einbruch eines Meningeoms in den Sinus cavernosus eine Subarachnoidalblutung. Zwei Patienten mit subduralem Hämatom hatten ein Schädeltrauma erlitten (Fall 49 und 68). Bei einem Patienten löste eine Pachymeningosis haemorrhagica interna eine bilaterale subdurale Blutung aus (Fall 66). Für andere Ursachen der subarachnoidalen und subduralen Blutungen ergaben sich aus den Krankengeschichten keine Anhaltspunkte. Bezüglich der Subarachnoidalblutungen ist jedoch festzustellen, daß ein

Aneurysma in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle radiologisch nicht ausgeschlossen wurde. Nathanson et al. (124) stellen fest, daß nach Entfernung eines subduralen Hämatoms und nach Wiedererlangen des Bewußtseins sich der Patient nicht selten an ein Schädeltrauma erinnert. Geringfügige Schädeltraumen werden häufig nicht beachtet, so daß die Patienten sehr eingehend befragt werden müssen.

Patienten mit einer cerebralen Gefäßerkrankung sind unter dem Einfluß von Antikoagulantien vorwiegend von intracerebralen und Subarachnoidalblutungen betroffen, so daß hier vorgegebene Wanddefekte der cerebralen und extracerebralen Arterien eine Rolle bei der Auslösung der Blutung spielen müssen. Bei Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen kommt es dagegen während einer Antikoagulantien-Therapie nur ausnahmsweise zu einem subduralen Hämatom; die meisten Patienten mit einem subduralen Hämatom waren wegen eines Myocardinfarkts behandelt worden.

Bei Patienten mit frischen Hirninfarkten besteht unter dem Einfluß von Antikoagulantien die Gefahr einer hämorrhagischen Infarzierung; auch können intracerebrale bzw. cerebrale Blutungen auftreten (Fall 4, 6, 18, 67, 80, 81 und 85). Patienten mit rheumatischer Herzerkrankung bzw. Mitralstenose, Myocardinfarkt und Vorhofflimmern neigen zu peripheren Embolien mit nachfolgender Infarzierung der betreffenden Organe, zum Beispiel Milz, Nieren und Gehirn (Fall 11, 14, 15, 38, 39, 41, 47, 73 und 80). Der Ursprung der Embolien ist im linken Vorhof zu suchen; Vorhofthromben konnten bei der Sektion in den Fällen 15 und 47 nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang erscheint es notwendig darauf hinzuweisen, daß bei unzureichender gerinnungshemmender Therapie eine Hirnembolie mit nachfolgender intracerebraler Blutung entstehen kann (Fall 86); an anderer Stelle ("Erneute thromboembolische Komplikationen") wurde dargelegt, daß bei unzureichender Gerinnungshemmung

gebildete Gerinnselmassen in besonderem Maße zur Verschleppung neigen. Ein frischer Embolus im Gehirn konnte bei der Sektion zwar nur in einem Fall (Fall 47) festgestellt werden, doch erklären neueste Untersuchungsergebnisse von Zatz et al. (202) die Schwierigkeit des Nachweises von Gefäßverschlüssen mit einer Spontanfibrinolyse.

Hirninfarkte können an sich schon hämorrhagisch sein; eine Antikoagulantien-Therapie kann in diesen Fällen zu ausgedehnten intracerebralen Blutungen führen (16). Ein thrombotischer Hirninfarkt sollte als Kontraindikation der Antikoagulantien-Therapie angesehen werden; bei embolischen Hirninfarkten sollte man erst 3 bis 4 Tage nach dem akuten Ereignis mit der Antikoagulantien-Therapie beginnen (vergleiche "Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Antikoagulantien"!).

Symptomatologie der intrakraniellen Blutungen: Eine ausführliche Besprechung der durch intrakranielle Blutungen verursachten Symptome wäre mit vielen Mängeln behaftet, da in sehr vielen Krankengeschichten Art, Zeitpunkt des Einsetzens und Dauer der Symptome nicht mitgeteilt werden. Es läßt sich nicht beurteilen, ob die bei mit Antikoagulantien behandelten und bei nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten beschriebenen neurologischen Symptome sich quantitativ und qualitativ voneinander unterscheiden.

Die neurologischen Zeichen der Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatome waren mannigfaltiger als die der intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen und hämorrhagischen Hirninfarkte. Möglicherweise war bei der letztgenannten Gruppe der Verlauf häufig so akut tödlich, daß keine neurologischen Symptome mehr beobachtet werden konnten, wie beispielsweise bei Fall 15; jedenfalls ist die Letalität bei intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen und hämorrhagischen Hirninfarkten höher als bei Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatomen.

Häufig waren als initiales Symptom einer intrakraniellen Blutung (meist starke) Kopfschmerzen zu beobachten. Anhaltende oder zunehmende Kopfschmerzen, die bei einer Antikoagulantien-Therapie auftreten, sind nach Johow und Thies (72) verdächtig auf eine Blutung im Gehirn. Bei den intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen wurden Kopfschmerzen jedoch seltener beobachtet als bei Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatomen.

Diagnose und Differentialdiagnose: Das häufigste Symptom einer Blutung ist eine Mikrohämaturie, die geradezu als "Indikator"-Blutung bezeichnet wird; massive Hämaturien sind seltener (vergleiche "Allgemeiner Teil"!). Bei den 91 beschriebenen Fällen mit intrakraniellen Blutungen wurde eine massive Hämaturie 9 mal, eine Mikrohämaturie jedoch nur 2 mal registriert; es sei daher nochmals auf die Notwendigkeit häufiger Urinsedimentkontrollen während einer Therapie mit Antikoagulantien hingewiesen. Werden während einer Antikoagulantien-Therapie cerebrale Symptome in Verbindung mit einer makroskopisch oder mikroskopisch erkennbaren Blutung (Hämaturie, petechiale Hautblutungen, Nasen- und Zahnfleischbluten, Hämatemesis) beobachtet, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine intrakranielle Blutung anzunehmen.

Hinsichtlich der Therapie und Prognose der verschiedenartigen intrakraniellen Blutungen ist eine exakte Diagnose unerläßlich. Silverstein (166) stellt fest, daß viele Autoren eine Blutungsneigung als Kontraindikation der Lumbalpunktion ansehen. Der Eingriff wird wegen der Möglichkeit einer Auslösung bzw. Verstärkung einer Blutung als gefährlich erachtet; eine Blutung an der Punktionsstelle könnte zu einer Kompression der Cauda equina führen. Silverstein (166) ist jedoch der Ansicht, daß die Information, die man bei einem Patienten mit Blutungstendenz und

vermuteter intrakranieller Blutung mit Hilfe der Lumbalpunktion erhält, das Risiko des Eingriffs rechtfertigt.

Die durch eine Subarachnoidalblutung bedingten Symptome ähneln denen einer Infektion der Meningen; die Abgrenzung beider Krankheitsbilder ist gelegentlich ohne Lumbalpunktion unmöglich. Für eine Meningitis sprechen Trübung und Druckerhöhung des Liquors, sehr starke Pleozytose (über 1000/3 Zellen), Eiweißvermehrung, Meningitiskurve der Kolloidreaktionen, Verminderung des Zucker- und Chloridgehalts und negative Luesreaktionen; der Bakteriennachweis im Liquor ermöglicht die Differenzierung der Erreger. Eine Xanthochromie des Liquors läßt in erster Linie an eine ältere Subarachnoidalblutung, ein subdurales Hämatom und eine Pachymeningosis haemorrhagica interna denken. Eine frische Subarachnoidalblutung verursacht einen blutigen Liquor mit starker Druckerhöhung und geringer Pleozytose. Ein blutiger Liquor zeigt auch eine in die Liquorräume eingebrochene intracerebrale Blutung an; bei Ventrikelblutungen hat bereits das besonders bedrohliche klinische Bild (zum Beispiel Bewußtlosigkeit, allgemeine tonische Streckstarre, Miosis, Temperaturerhöhung) den ersten Hinweis geliefert. (An dieser Stelle sei daran erinnert, daß ein xanthochromer oder blutiger Liquor eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Antikoagulantien darstellt.)

Ein subdurales Hämatom läßt sich meistens radiologisch sichern. Im Röntgenbild kann das Corpus pineale seitlich verschoben sein. Ein Carotisangiogramm gibt in den meisten Fällen einen sicheren Aufschluß über den Ort und häufig auch über die Art der zugrunde liegenden Komplikation; eine Abdrängung der Gefäße von der Schädelkalotte läßt auf eine subdurale oder epidurale Blutung schließen. Vor jeder Carotisangiographie ist die Normalisierung der Gerinnungsverhältnisse anzustreben (166).

Erleiden Patienten während einer Therapie mit Antikoagulantien einen apoplektischen Insult, so wird man in erster Linie an eine intrakranielle Blutung denken. Besonders bei einem unzureichenden gerinnungshemmenden Effekt kann es jedoch zu einer Hirnembolie kommen (Fall 86). Bei Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen treten auch unter dem Einfluß von Antikoagulantien Hirninfarkte auf (vergleiche "Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Antikoagulantien"!). Auch bei Patienten unter Antikoagulantien-Therapie ist also eine intrakranielle Blutung von einer thrombotisch bzw. embolisch bedingten Encephalomalacie abzugrenzen. Weiterhin sind (die schnell wachsenden) Gliome sowie Metastasen bösartiger Geschwülste auszuschließen.

Therapie der intrakraniellen Blutungen: Die erste Maßnahme bei der Behandlung durch Antikoagulantien verursachter intrakranieller Blutungen muß darauf abzielen, die Blutgerinnungsverhältnisse so weit als möglich zu normalisieren (69, 166). Die Richtlinien hierfür wurden bereits an anderer Stelle gegeben (vergleiche "Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie"!).

An eine ausreichende Normalisierung des Gerinnungsstatus schließt sich die neurologische bzw. neurochirurgische Behandlung an. Die Therapie der intracerebralen und Subarachnoidalblutungen ist konservativ (166). Nur eine hier beschriebene intracerebrale Blutung wurde operativ behandelt (Fall 2). Bei subduralen Hämatomen ist die Craniotomie die Therapie der Wahl. Während der Operation muß auf eine exakte Blutstillung geachtet werden; auch wenn präoperativ vorgenommene Gerinnungskontrollen eine gewisse Korrektur des Gerinnungsdefekts ergaben, kann es bei chirurgischen Eingriffen jeder Art zu beträchtlichen Blutverlusten kommen (166).

Verlauf und Prognose: Da die Antikoagulantien in die Gerinnungs- bzw. Hämostasemechanismen des Blutes eingreifen, liegt die Vermutung nahe, daß sowohl auf einen als auch auf mehrere Bereiche der Schädelhöhle sich erstreckende intrakranielle Blutungen bei mit Antikoagulantien behandelten Patienten eine größere Ausdehnung erfahren könnten als bei nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten; die ausgedehntere Zerstörung von Nervengewebe würde den Verlauf ungünstig beeinflussen. Eine solche Vermutung läßt sich weder bestätigen noch widerlegen, da in den meisten Operations- bzw. Sektionsprotokollen keine Angaben über die Größe der Blutung enthalten sind. Lediglich in den Fällen 14 und 15 läßt sich eine gewisse Korrelation zwischen Ausdehnung der tödlichen intrakraniellen Blutung und einem übermäßigen gerinnungshemmenden Effekt feststellen. Bei beiden Patienten scheidet auf Grund des normalen Blutdrucks eine hypertonische Massenblutung aus. Andererseits muß man die Lokalisation der primären intracerebralen Blutungen berücksichtigen. Bei Fall 14 waren die Basalganglien einer Seite durch Blutungen zerstört; in beiden Fällen brachen massive intracerebrale Blutungen in das Ventrikelsystem ein. Blutungen in den Hirnstamm sowie Ventrikelblutungen zeichnen sich durch einen akuten Verlauf aus.

Besonders akut war der Verlauf in den Fällen 16, 48, 69 und 70; die Patienten starben innerhalb von 2 bis etwa 10 Stunden nach Einsetzen der neurologischen Symptome bzw. nach Einsetzen stärkerer neurologischer Symptome (Fall 69). In allen diesen Fällen ist die Lokalisation der intrakraniellen Blutungen für den akuten Verlauf verantwortlich zu machen.

Nur 16,5 % der Patienten mit intrakraniellen Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie wurden wiederhergestellt; in 6,6 % der Fälle besserte sich das klinische Zustandsbild.

Die Letalität der intrakraniellen Blutungen ist mit 69,2 % hoch. Besonders ernst ist die Prognose der intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen und hämorrhagischen Hirninfarkte. Die Prognose der Subarachnoidalblutungen ist etwas günstiger als die der unilateralen subduralen Hämatome. Abgesehen von kleinen Blutungen in den Subduralraum führt das unbehandelte subdurale Hämatom meistens zum Tode. Jedoch sind auch die Erfolgsaussichten einer operativen Behandlung der unilateralen subduralen Hämatome, die bei einer gerinnungshemmenden Therapie auftreten, nur mäßig; von 8 operierten Patienten starben 4. Nachblutungen im Operationsgebiet können nicht sicher für den tödlichen Verlauf verantwortlich gemacht werden. Bei Fall 51 wurde bei der Sektion eine geringe subdurale Blutung im Operationsgebiet festgestellt; bei Fall 49 kam es nach der Operation zu keiner weiteren subduralen Blutung. Eine günstige Prognose haben die operativ behandelten bilateralen subduralen Hämatome.

## B. INTRASPINALE BLUTUNGEN

In der Literatur finden sich keine Angaben hinsichtlich der Häufigkeit intraspinaler Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie.

Im Verlaufe einer Therapie mit Antikoagulantien wurden in der Literatur 1 intramedulläre Blutung an der Punktionsstelle, 1 fragliche intraspinale Blutung und 10 spinale epidurale Hämatome beschrieben (siehe auch Fall 76!).

### I. Fälle aus der Literatur

Fall 92.

Autor: Lilly und Lee (88) (Fall 4).

Bei einem bisher vollkommen gesunden 45-jährigen Mann trat plötzlich ein Verschluß der linken A. femoralis auf. In Lumbalanästhesie wurde eine Embolektomie versucht. Während der folgenden 12 Stunden erhielt der Patient 300 mg Dicumarol sowie 280 mg Heparin. Der Patient kam in einen Schock. Der Fuß blieb cyanotisch und pulslos. Unterhalb des Nabels hatte sich eine komplette motorische und sensible Lähmung entwickelt. 24 Stunden nach der ersten Operation wurde nochmals eine Embolektomie versucht. Diesmal benötigte der Patient keine Anästhesie. Um die sympathische Innervation zur unteren Extremität zu unterbrechen, wurde zur gleichen Zeit eine Alkoholinjektion in die Region des linken M. psoas durchgeführt. Der Patient erhielt 100 mg Heparin. Die Prothrombinzeit betrug 15 Sekunden. Am 3. Tag des Klinikaufenthalts erhielt der Patient 200 mm Dicumarol und 100 mg Heparin. Die Prothrombinzeit war mit 20 Sekunden nur wenig verlängert. Einen Tag später wurden nochmals 100 mg Heparin verabreicht. Die Prothrombinzeit betrug 70 Sekunden, war also exzessiv verlängert. Am 5. Krankenhaustag wurde bei einer Prothrombinzeit von 80 Sekunden erstmals eine intraspinale Blutung beobachtet. Bei einer Lumbalpunktion fand

sich ein stark blutiger Liquor. Die Antikoagulantien wurden abgesetzt; außerdem erhielt der Patient 60 mg Vitamin K und 500 ml Blut. Am folgenden Tag betrug die Prothrombinzeit 35 Sekunden. Der Patient erhielt nochmals 150 mg Dicumarol. Da die Prothrombinzeit am folgenden Tag auf 62 Sekunden angestiegen war, wurden erneut 60 mg Vitamin K und 500 ml Blut verabreicht. Am folgenden Tag betrug die Prothrombinzeit 48 Sekunden. Einen Tag später, also am 9. Krankenhaustag, wurde der linke Oberschenkel amputiert. Danach traten eine Infektion des Amputationsstumpfes und der Harnwege sowie ein Decubitus auf. Die Prothrombinzeit wurde mit 38 Sekunden bestimmt. Einen Tag später war die nunmehr zum letztenmal bestimmte Prothrombinzeit mit 17 Sekunden praktisch normal. Der Patient starb am 16. Tag des Klinikaufenthalts.

Sektionsbefund:
Im Rückenmark Hämatom und Malazie vom ersten Lumbalsegment bis zur Cauda equina; Thrombus in der Wand der rechten Herzkammer; Ecchymosen im linken M. psoas und im linken M. rhomboideus; Embolus in der A. femoralis sinistra; generalisierte Arteriosklerose.

Kommentar:
Der Mann starb an den Folgen einer massiven intramedullären Blutung an der Punktionsstelle (Lumbalanästhesie). Es ist fraglich, ob diese Komplikation der Antikoagulantien-Therapie zuzuschreiben ist. Möglicherweise hat jedoch Heparin diese Blutung ausgelöst; Dicumarol scheidet als Kausalfaktor sicher aus. Etwa am 2. Krankenhaustag hatte sich unterhalb des Nabels eine komplette motorische und sensible Lähmung entwickelt; diese ist möglicherweise bereits als Zeichen der intramedullären Blutung anzusehen. Der Patient wurde weiterhin mit Antikoagulantien behandelt. Die Blutungskomplikation wurde am 5. Krankenhaustag festgestellt, als die Prothrombinzeit stark verlängert war. Es ist zu erwägen, ob die intraspinale Blutung durch die am gleichen Tage durchgeführte Lumbalpunktion unter dem Einfluß der Antikoagulantien noch verstärkt wurde.

Fall 93.

Autor: Arieff und Pyzik (10).

Ein 53-jähriger Mann erlitt eine Verletzung an der Wade, die zu aufsteigender Thrombophlebitis führte.

12 Tage nach der Verletzung trat eine massive Lungenembolie auf. Daraufhin erhielt der Patient Heparin und täglich 100 mg Dicumarol.

Am 16. und 17. Tag der Dicumarol-Therapie betrug die Prothrombinzeit 62 Minuten ("minutes"!). Bei dem Patienten war eine spastische Quadriplegie aufgetreten.

Die Lähmung in den Armen bildete sich fast vollständig zurück; Beine, Blase und Darm waren jedoch weiterhin gelähmt.

Kommentar:
Bei einer stark verlängerten Prothrombinzeit kam es zu einer akuten Querschnittslähmung. Es bestanden keine meningealen Reizerscheinungen, keine schlaffe Lähmung sowie kein Liquorblock, so daß eine epidurale Läsion sicher nicht vorlag. Es handelte sich wahrscheinlich um eine intraspinale Blutung.

Spinale epidurale Hämatome werden gelegentlich bei Wirbelfrakturen, direkten Schlägen und Stürzen auf den Rücken, Stich- und Schußwunden sowie bei Geburtsverletzungen beobachtet (78). Nicht traumatische spinale epidurale Hämatome wurden z.B. bei Leukämie, Hämophilie und toxisch fieberhaften Erkrankungen beschrieben (78, 188). Das "spontane" spinale epidurale Hämatom ist äußerst selten (188). Eine weitere Gruppe stellen die in der Literatur beschriebenen 10 spinalen epiduralen Hämatome dar, die im Verlaufe einer Therapie mit Antikoagulantien auftraten.

Fall 94.

Autor: Weigert (188).

Ein 43-jähriger Mann wurde am 14.8.1959 appendektomiert.

Am 20.8., also 6 Tage post operationem, trat eine leichte Venenthrombose an der Wade auf, die mit 21 mg eines Dicumarolpräparates und 600 mg Depot-Thrombocid behandelt wurde. Außerdem erhielt der Patient 1 Amp. Butazolidin.

Einen Tag später (21.8.) kam es zu einer massiven Lungenembolie. Der Patient wurde mit Eupaverin, Transpulmin, Panthesin-Hydergin-Infusionen, 25 000 I.E. Liquemin, 600 m Depot-Thrombocid und 9 mg des Dicumarolpräparates behandelt.

Am 22.8. hatte sich der Zustand des Patienten gebessert. Die Panthesin-Hydergin-Infusionen wurden fortgesetzt sowie Erycin gegeben, da man hiermit eine Pneumonie zu verhindern hoffte. Der zum erstenmal bestimmte Quick-Wert betrug 35 %. Der Patient erhielt nur noch 1,5 mg Dicumarol.

Am 23.8. wurde der Patient in gleicher Weise wie am Vortag behandelt.

Am 24.8. wurde kein Dicumarol mehr gegeben, da der Quick-Wert bei 14 % lag. Der Patient erhielt nur noch eine Panthesin-Hydergin-Infusion sowie Erycin und Analgetica.

6 Tage nach Beginn der Antikoagulantien-Therapie (26.8.) war der Quick-Wert auf 7,5 % abgefallen. Es bestand kein Anhalt für irgendwelche Blutungen. Wegen der vorausgegangenen Lungenembolie wagte man kein Antidot (Vitamin K) zu geben.

Am 27.8. betrug der Quick-Wert 7,8 %.

Am 29.8. traten Kreuzschmerzen auf, die als Ischias aufgefaßt wurden. Die Kreuzschmerzen nahmen an den beiden folgenden Tagen an Heftigkeit zu.

Am 1.9. konnte der Patient die Beine nicht mehr bewegen. Außerdem bestand eine vollständige Taubheit in beiden Beinen,

die in wenigen Stunden in völlige Empfindungslosigkeit überging; das Sensibilitätsniveau stieg bis zum Dermatom $Th_{12}$.

Einen Tag später wurde das klinische Bild durch eine Blasen-Mastdarm-Lähmung vervollständigt.

Der Patient wurde am 3.9. mit der Diagnose "Querschnittsmyelitis" auf eine neurochirurgische Abteilung verlegt.

Neurologische Untersuchung bei der Aufnahme:
Schlaffe Lähmung beider Beine, Reflexe der unteren Extremitäten nicht auslösbar, komplette Anästhesie und Analgesie unterhalb des Dermatoms $Th_{12}$, Retentio urinae et alvi.
Blutdruck 140/90 mm Hg.
Temperatur 39°C.
Blutbild: Hämoglobin 81 %, Erythrozyten 3,9 Mill., Leukozyten 13 400 (Linksverschiebung).
Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit nach der ersten Stunde 55 mm, nach der zweiten Stunde 115 mm.
Quick-Wert 100 % (!).
Im Urin 10 - 20 Erythrozyten pro Gesichtsfeld.
Röntgenbild der Brust- und Lendenwirbelsäule: abgesehen von leichteren spondylotischen Veränderungen kein pathologischer Befund.

Lumbalpunktion: Queckenstedt'scher Versuch positiv, xanthochromer Liquor. 2/3 Zellen, Eiweißgehalt auf 2,0 Kafka-Einheiten erhöht, Eiweißquotient 0,33 (tiefe Zacke in der Mastix-Kurve).

Myelogramme ergaben einen vollständigen Stop des Kontrastmittels (Pantopaque) in Höhe des Intervertebralraumes $Th_{12}/L_1$.

Etwa 5 Stunden nach der Einweisung wurde wegen der akuten Rückenmarkskompression eine Laminektomie in Intubationsnarkose durchgeführt; es wurden die Bögen und Dornfortsätze des 10. - 12. Brustwirbelkörpers entfernt. Im Epiduralraum fand sich ein etwa 6 cm langes, stellenweise bis zu 1,5 cm

dickes, schwarzes, von einer Membran umgebenes Hämatom, das mühelos und vollständig entfernt werden konnte. Ein subdurales Hämatom konnte ausgeschlossen werden. Die Pulsation der Dura war im ganzen Operationsbereich gut. Die Operationswunde heilte p.p.

Histologie: Es handelte sich um ein älteres, extradurales Hämatom mit stellenweise schon fortgeschrittenen Organisationsprozessen in Form eines gefäß- und zellreichen, teils schon in fibröser Umwandlung begriffenen Granulationsgewebes.

In den folgenden 8 Wochen rückte nur das Niveau der sensiblen Querschnittslähmung zwei Segmente tiefer. Der Achillessehnenreflex war wieder auf beiden Seiten auslösbar, die schlaffe Lähmung der Beine blieb jedoch trotz medikomechanischer Behandlung und Vitamingaben unverändert. Eine gewisse Kontrolle der Miktion kehrte nach 6 Wochen wieder; der Mastdarm blieb gelähmt.

Lumbalpunktion 5 Wochen post operationem: Klarer Liquor von regelrechter Zusammensetzung, unter normalem Druck stehend, Queckenstedt'scher Versuch negativ.

Interkurrent kam es zu einer abszedierenden Prostatitis, die zumindest klinisch zum Abklingen gebracht werden konnte. Von einer erneuten Antikoagulantien-Therapie sah man ab, da ja neurochirurgische Eingriffe eine Kontraindikation hierfür darstellen.

Über 2 Monate nach der erfolgreichen Laminektomie - am 11.11.59 - trat aus vollem Wohlbefinden heraus eine fulminante Lungenembolie auf, der der Patient in wenigen Minuten erlag.

Sektionsbefund:
Lunge: Zahlreiche Thromben in fast allen Verzweigungen der A. pulmonalis. Kirschgroße hämorrhagische Infarkte im linken Unterlappen. Alter, bereits entfärbter und geschrumpfter Infarkt des rechten Unterlappens.
Hals- und Brustmark: Fortgeschrittene Degeneration der Funiculi graciles (Goll).

Mark in Höhe des Hämatoms: Dura im Bereich der Hinterstränge mit dem Rückenmark stellenweise verwachsen. Weiße Substanz der Hinterstränge nekrotisch mit erhaltenen Gliazellen (Abraumzellen). In der grauen Substanz nekrotische und nekrobiotische Ganglienzellen. Vorder- und Seitenstränge nicht auffallend verändert.

Kommentar:
Das spinale epidurale Hämatom scheint durch die Antikoagulantien-Therapie verursacht worden zu sein. Depot-Thrombocid (in den ersten Tagen 1200 mg) scheidet aus dem Kreis der Kausalfaktoren wohl mit Sicherheit aus, da seine Wirkung nur etwa 12 Stunden anhält. Zur Überbrückung der Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt von Dicumarol wird die Injektion von Heparin oder Heparinoiden allgemein empfohlen. Die Dosierung des Dicumarol-Präparates (21; 9; 1,5; 1,5 mg) ist in dem vorliegenden Fall keineswegs als zu hoch anzusehen. Wenn auch der Ausgangswert des Quick-Werts unbekannt ist, so fand man doch am 3. Tag diesen mit 35 % recht hoch, so daß man sogar von einer Hyporeaktion sprechen könnte. Der anschließende Abfall des Quick-Werts auf 7,5 %, der möglicherweise durch die gleichzeitige Gabe eines Antibiotikums verursacht war - dieses kann über die Hemmung der Darmflora das Vitamin-K-Angebot an die Leber verringern und somit das Ansprechen auf Cumarin steigern - hätte wohl die Verabreichung von Konakion unter täglicher Kontrolle der Blutgerinnung erfordert. Dabei hätte man dennoch weiter kleine Dosen von Dicumarol zuführen können. Ob darüber hinaus in diesem Fall Butazolidin und Analgetica (Salicyl) die Empfindlichkeit gegen Dicumarol gesteigert haben, ist zu erwägen. Daß allerdings der Quick-Wert noch unter 7,5 % gesunken ist, hält Weigert (188) wenig wahrscheinlich, da der Wert am nächsten Tag immerhin 7,8 % und 6 Tage später bereits wieder 100 % betrug.

Die Blutung dürfte zum Zeitpunkt des niedrigsten bekannten Quick-Werts eingesetzt haben. Dafür spricht einmal, daß 2 Tage danach bereits die ersten neurologischen Erscheinungen

auftraten, zum anderen, daß bei der Operation (also 7 Tage später) ein fortgeschrittener Organisationsprozeß am Hämatom feststellbar war.

Fall 95.

Autor: Alderman (2)

Ein 57-jähriger Mann gab in der Vorgeschichte Gicht, Hypertonie und Coronarsklerose an.

Er wurde am 21. Juni 1950 mit Schmerzen über der linken Brustseite, die in den linken Arm ausstrahlten, in stationäre Behandlung aufgenommen. Ein Elektrokardiogramm zeigte einen Hinterwandinfarkt an. Er wurde mit Dicumarol behandelt. In den folgenden 28 Tagen wurde die Prothrombinzeit täglich bestimmt.

Nach seiner Entlassung erhielt der Patient weiterhin Dicumarol. In einem Zeitraum von 6 Monaten betrug die niedrigste "Prothrombinzeit" 9 % und die höchste 30 %.

Am 10. Jan. 1951 betrug die "Prothrombinzeit" 14 % (36 Sek., normal 14 Sek.).

Am 14. Jan. traten Schmerzen in den unteren Rückenpartien auf, als der Patient von einem Stuhl aufstand. Den Rückenschmerzen ging kein Trauma oder irgendeine Anstrengung voraus. Bei einer Untersuchung ergaben sich eine Streckung der Lendenwirbelsäule, beidseitiger Schmerz in Höhe des 3. Lumbalsegments bei Rückgratbewegungen und eine gebeugte Haltung beim Stehen und Gehen. Von auf beiden Seiten leicht gesteigerten Patellar- und Achillessehnenreflexen abgesehen, ergab eine neurologische Untersuchung keinen pathologischen Befund.

Das Zustandsbild verschlechterte sich zunächst nicht. In den nächsten Tagen trat sogar unter der Therapie mit Aspirin, Kodein und Bettruhe auf harter Unterlage eine leichte Besserung ein.

Am 18. Januar wurden die Rückenschmerzen stärker; auch klagte der Patient über Schmerzen in den Oberschenkeln und Waden. Da diese Schmerzen den früheren Gichtanfällen ähnelten, behandelte sich der Patient selbst mit Colchicin, das ihm früher Erleichterung verschafft hatte. Diesmal blieb jedoch der Erfolg aus. Abends waren die Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits noch gleichmäßig auslösbar. Die "Prothrombinzeit" betrug 15 % (31,2 Sekunden, normal 12,5 Sekunden).

Am Morgen des 19. Januar fühlte sich der Patient wohler, klagte jedoch weiterhin über Schmerzen in Rücken und Beinen. Am Oberschenkel beobachtete man bräunlich-blaue Verfärbungen. Wiederholte Befragungen ergaben, daß die linke fünfte Zehe ungefähr 2 Tage lang taub gewesen war. Am Abend des 19. Januar wurde der Patient in die Klinik aufgenommen.

Die Untersuchung bei der Aufnahme zeigte einen kleinen untersetzten Mann, der im Bett abwechselnd die Beine überkreuzte. Der Blutdruck betrug 200/110 mm Hg. Die Untersuchung des Augenhintergrundes ergab auf beiden Seiten eine Gefäßsklerose ohne Blutungen oder Exsudationen. In der Wangenschleimhaut fand sich ein kleiner purpurroter Fleck. Das Herz war bei der Perkussion 2 cm von der Medioclavicular-Linie nach links verbreitert. Es bestand ein normaler Sinusrhythmus ohne Geräusche. Wegen Schwäche in den Beinen konnte der Patient nicht stehen. Die Dorsoflexion beider Füße war eingeschränkt, die Plantarflexion normal. Die Funktion des M. quadriceps war beidseits herabgesetzt, obgleich der Patient die gestreckten Beine heben konnte. Die Patellarsehnenreflexe waren - stärker links - abgeschwächt. Die Achillessehnenreflexe waren nicht auslösbar. Das Babinski'sche Zeichen war auf beiden Seiten negativ. Die einzige Einschränkung der Sensibilität bestand in einer Taubheit der linken kleinen Zehe und in einer Herabsetzung der Berührungsempfindlichkeit auf beiden Fußsohlen. Auf der Haut der Unterarme und Oberschenkel beobachtete man mehrere bräunlich-blau verfärbte Stellen. Der Analsphincter-Tonus war normal.

Die Diagnose lautete: Hypertonie, Coronarsklerose, Gicht, Zustand nach Hinterwandinfarkt und Blutung in die unteren Abschnitte des Rückenmarks.

Die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments ergab 8 - 10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld. Die "Prothrombinzeit" betrug 7 % (54,2 Sek., normal 12,5 Sek.). Weiterhin fanden sich im Blutbild 4500 Leukozyten. Der Patient erhielt 500 ml Blut und 75 mg Vitamin K (Synkayvite) intravenös.

Am Abend des gleichen Tages verstärkten sich die Schmerzen in den Beinen und im Rücken. Es wurden nochmals 500 ml Blut und 100 mg Synkayvite gegeben. An beiden Unterschenkeln und Füßen traten Parästhesien auf.

Am Morgen des 20. Jan. betrug die "Prothrombinzeit" 42 % (17 Sek., normal 12,5 Sek.). Dennoch schritt die Schwäche in den Beinen fort; es entwickelte sich eine Areflexie. Die Blase mußte mit einem Katheter entleert werden. Der Sensibilitätsverlust schloß nun die Rückseite der Oberschenkel, beide Fußsohlen und alle Zehen ein. Es entwickelten sich eine Analsphincter-Atonie und eine Lähmung der Glutei. Eine Lumbalpunktion, die man vorher aus Furcht vor einer Verstärkung der Blutung verschoben hatte, wurde nun durchgeführt. Ein klarer, gelblicher Liquor, der unter normalem Druck (160 mm $H_2O$) stand, wurde gewonnen. Nachdem man 5 ml Liquor entnommen hatte, fiel der endgültige Druck auf 50 mm $H_2O$. Bei einer anschließenden Myelographie mit 1 ml Pantopaque war der Abschnitt des Rückenmarks unterhalb des 3. Lumbalsegments normal. Oberhalb des 3. Lumbalsegments war ein Stop des Kontrastmittels zu beobachten. Die Form der Kontrastmittelsäule ließ an einen epiduralen Block in Höhe des 3. Lumbalsegments denken. Es wurde eine Laminektomie vom 1. bis 3. Lendenwirbel durchgeführt. Außerhalb der Dura fand sich in dieser Höhe ein dunkelrotes, teilweise schon organisiertes Gerinnsel, das von einem frischen Blutgerinnsel überlagert wurde und das Rückenmark komprimierte. Nachdem man das Gerinnsel entfernt hatte, wurde die Dura

eröffnet; dem zunächst gelblichen Liquor folgte eine klare Rückenmarksflüssigkeit. Eine Sondierung des Duralsacks ergab, daß der Block beseitigt war.

Der postoperative Verlauf war durch eine allmähliche Wiederkehr der Motorik und Sensibilität gekennzeichnet.

Am 3. April wurde eine bestehende Prostatahypertrophie durch eine transurethrale Resektion beseitigt; danach hatte der Patient die Blase vollständig unter Kontrolle.

Bei einer Untersuchung 1 Jahr nach der Operation konnte der Patient auf Krücken eine kurze Strecke gehen und kurze Zeit ohne Hilfe stehen. Er konnte sich selbst anziehen und waschen und kleineren Alltagsverrichtungen ohne Hilfe nachgehen. Der Stuhlgang war normal. Außer einer Hypästhesie an den Fußsohlen sowie einer Hyperästhesie beider Fußrücken war die Sensibilität wieder normal. Größere Beeinträchtigungen in der Motorik waren in den Glutei sowie in den Dorsoflexoren der Füße zurückgeblieben.

Kommentar:
Bei wöchentlicher Bestimmung der Prothrombinzeit wurde keine Veränderung in der Dosierung des Dicumarol-Präparates vorgenommen. Trotzdem traten die Symptome einer spinalen epiduralen Blutung 4 Tage, nachdem die Prothrombinzeit mit 36 Sek. (im therapeutischen Bereich) bestimmt worden war, auf; die Rückenschmerzen bei einem Patienten unter Dicumarol hätten den Verdacht auf eine derartige Komplikation lenken müssen. Für ein Trauma oder eine Anstrengung besteht kein Anhalt, möglicherweise haben Aspirin und/oder Colchicin die Blutung verstärkt. Zu Beginn der Blutung erhielt jedoch der Patient nur Dicumarol. Die Kontrolle des Urinsediments ergab eine Mikrohämaturie. Dieser Befund hätte vor einem übermäßigen Dicumarol-Effekt warnen sollen.

Fall 96.

Autor: Winer et al. (196)

Eine 70-jährige Frau mit Hypertonie und Diabetes mellitus wurde im Oktober 1956 wegen einer rezidivierenden und progressiven Erkrankung der A. basilaris erstmals mit Antikoagulantien behandelt. Man verabreichte eine Initialdosis von 300 mg Dicumarol; die Erhaltungsdosis betrug 25 mg Dicumarol. Der Quick-Wert lag - von einer Ausnahme abgesehen - immer im therapeutischen Bereich.

Am 28. Sept. 1957 stand die Patientin zur Defäkation auf; noch während sie zum Bett zurückkehrte, bekam sie plötzlich starke Schmerzen zwischen den Schulterblättern. 6 Stunden später konnte sie ihre Beine nicht mehr bewegen; es bestand eine Harninkontinenz. Der Quick-Wert betrug 18 %.

30 Stunden nach Einsetzen der Schmerzen wurde sie erneut in die Klinik eingewiesen. Bei der Untersuchung fand man eine mäßige Ataxie des rechten Armes und ein rechtsseitiges Horner-Syndrom. Es bestand eine Paralyse in beiden Beinen. Die Sehnenreflexe waren nicht auslösbar. Das Babinski'sche Zeichen war auf beiden Seiten positiv. Man fand in beiden Beinen einen Verlust der Tiefensensibilität und der Schmerzempfindlichkeit. Unterhalb der Rippenbögen war die Schmerzempfindlichkeit herabgesetzt. Bezüglich der Wärme- und Berührungsempfindlichkeit herrschten ähnliche Verhältnisse. Eine Lumbalpunktion ergab einen klaren, gelblich-braunen Liquor ohne Zellen, der unter einem Druck von 35 mm Liquor stand. Ein Myelogramm zeigte einen kompletten Block zwischen dem 11. und 12. Brustwirbel. Zu dieser Zeit betrug die Prothrombin-Aktivität 18 %. Die Patientin erhielt 50 mg Vitamin $K_1$ intravenös.

45 Stunden nach Einsetzen der Symptome führte man eine Laminektomie in Lokalanästhesie durch; man entfernte die Bögen und Dornfortsätze des 7. bis 12. Brustwirbels. Im dorsalen Epiduralraum fand man zwischen dem 6. und 11. Brustwirbel ein Blutgerinnsel, das ausgeräumt wurde. Die

Ausgangsstelle der Blutung konnte nicht gefunden werden. Die Dura, die pulsierte, wurde nicht eröffnet.

Nach der Operation bildeten sich die neurologischen Defekte nicht zurück. Im Liquor fand sich immer noch braunes Pigment.

In den folgenden 6 Monaten kehrte die Schmerzempfindlichkeit im rechten Bein wieder; die anderen Funktionsstörungen blieben jedoch bestehen.

Kommentar:
Die Prothrombin-Aktivität lag bis auf eine Bestimmung immer im therapeutischen Bereich. Bei einer Prothrombin-Aktivität von 18 % trat eine epidurale Blutung auf. Für ein Trauma oder eine lokalisierte Erkrankung ergab sich kein Anhalt. Möglicherweise hatte sich die Patientin beim Aufstehen und bei der Defäkation angestrengt. Bei dieser Anstrengung könnte infolge erhöhten Venendrucks eine kleine klappenlose Vene in den Epiduralraum eingebrochen sein; wegen des induzierten Gerinnungsdefektes kam die Blutung nicht zum Stillstand.

Fall 97.

Autor: Spurny et al. (170) (Fall 1).

Eine 67-jährige Frau mit Hypertonie wurde am 24. Dezember 195 mit Schmerzen in der Brust in stationäre Behandlung aufgenommen. Bei der Aufnahme wurde ein Elektrokardiogramm angefertigt, das einen akuten Myocardinfarkt ergab. Die Patientin wurde mit Bettruhe und Dicumarol behandelt.

Am 6. Jan. 1957 erwachte die Patientin frühmorgens mit starken Schmerzen im Abdomen und in den unteren Rückenpartien. Die Prothrombinzeit betrug 32 Sek. (17 %). In den nächsten 24 Stunden konnten die Schmerzen durch Betäubungsmittel noch gelindert werden; danach strahlten sie in das rechte Bein aus.

Am 8. Jan. entwickelte sich im rechten Bein eine progressive Muskelschwäche. Patellar- und Achilles-Sehnenreflex waren auf der rechten Seite nicht auslösbar; das Lasègue'sche Zeichen war auf der gleichen Seite positiv. Im Bereich des Dermatoms $L_3$ bestand eine Hypästhesie.

Am 9. Jan. mußte wegen einer Harnretention die Blase mit einem Katheter entleert werden. Nunmehr bildete sich auch eine progressive Schwäche der linken Oberschenkel- und Wadenmuskulatur aus.

Bis zum folgenden Morgen (10. Jan.) hatte sich eine vollständige Lähmung beider Beine entwickelt. Auf beiden Seiten waren die Sehnenreflexe nicht auszulösen; das Babinski'sche Zeichen war links positiv.

Eine orthopädische Untersuchung am 13. Jan. ließ an einen Abriß einer Zwischenwirbelscheibe im Lumbalbereich denken. Bei der Myelographie fand sich jedoch ein xanthochromer Liquor. Außerdem identifizierte man einen kompletten linksseitigen Block in Höhe des zweiten Lendenwirbels. Bei der anschließenden Laminektomie wurde ein epidurales Gerinnsel, das sich vom zweiten Lendenwirbel bis zum neunten Brustwirbel ausdehnte, entfernt.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die Patientin erlangte eine gewisse Muskelkraft in beiden Beinen wieder, konnte jedoch weiterhin nicht gehen. Da die willkürliche Miktion nicht möglich war, benötigte sie einen Dauerkatheter.

Die Patientin starb 18 Monate später in einem Pflegeheim an einer Harnwegsinfektion.

Kommentar:
Das erste Symptom eines spontanen, spinalen epiduralen Hämatoms im Lumbalbereich ist gewöhnlich ein plötzlicher starker Schmerz in den unteren Rückenpartien. Dieser kann durch ein geringes Trauma oder durch Anstrengung, z.B. Defäkation oder Miktion, ausgelöst werden. Hierfür ergab sich jedoch in diesem Fall kein Anhalt.

Manchmal können unerwartete und schwere Blutungen bei einer Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit), die im therapeutischen Bereich liegt, auftreten. In diesem Fall war die Prothrombinzeit auf etwa das 2 1/2-fache verlängert, lag also im therapeutischen Bereich. Wahrscheinlich sind die Hypertonie und eine möglicherweise dem Myocardinfarkt zugrunde liegende Arteriosklerose am Auftreten des spinalen epiduralen Hämatoms beteiligt.

Fall 98.

Autor: Spurny et al. (170) (Fall 2).

Ein 70-jähriger Mann wurde seit 1960 mit Dicumarol behandelt; er hatte damals einen leichten apoplektischen Insult mit vorübergehender Schwäche in der linken Gesichtshälfte erlitten.

Am 10. Aug. 1963 erwachte er mit Schmerzen in den unteren Rückenpartien. Während der Miktion wurden die Schmerzen unerträglich und strahlten später in beide Beine aus. Der Patient benötigte fremde Hilfe, um wieder ins Bett zu gelangen. Sein Hausarzt verordnete ein Betäubungsmittel und wies ihn ins Krankenhaus ein.

Bei der Aufnahme war die Harnanalyse normal. Die Prothrombinzeit betrug 29 Sek. (normal 13 Sek.).

Am 11. Aug. entwickelte sich eine Muskelschwäche in den Beinen, die bis zur fast vollständigen Lähmung fortschritt und mit Taubheitsgefühl in den Unterschenkeln verbunden war. Wegen einer Harnretention mußte die Blase mit einem Katheter entleert werden. Man dachte an die Möglichkeit eines spinaler epiduralen Hämatoms und verabreichte deswegen Vitamin K intravenös.

Am 13. Aug. wurde der Patient in ein anderes Krankenhaus überwiesen. Bei der Aufnahme litt der Patient an starken

Schmerzen. Der Blutdruck betrug 220/110 mm Hg. Die Untersuchung des Augenhintergrunds ergab eine Retinopathie. Bei der Perkussion und Auskultation fand sich an der Lunge kein pathologischer Befund. Das Herz war nicht verbreitert. Der zweite Aortenton war akzentuiert; über dem ganzen Präcordium hörte man ein leises systolisches Geräusch. Leber und Milz waren nicht vergrößert. In Höhe beider Knie fehlte die Schmerzempfindlichkeit. Die Patellar- und Achilles-Sehnenreflexe waren auf beiden Seiten abgeschwächt. Das Lasègue'sche Zeichen war auf der rechten Seite positiv. Die Harnanalyse war normal. Das Hämoglobin betrug 13,7 g%, der Hämatokrit 42 Vol%. Weiterhin fand man 8200 Leukozyten. Die Prothrombinzeit betrug 25,5 Sek. (20 %, normal 13 Sek.). Nach einer sofortigen neurologischen Konsultation wurde eine Myelographie durchgeführt, die einen kompletten Block in Höhe des 4. Lendenwirbels ergab. Der Liquor war xanthochrom und blutig. Vor der Operation erhielt der Patient nochmals Vitamin K parenteral. Es wurde eine vollständige Laminektomie vom 4. Lendenwirbel bis zum 11. Brustwirbel durchgeführt. Danach pulsierte die Dura. Im Epiduralraum fand sich ein 4 - 6 mm dickes Hämatom, das sich bis in die Foramina intervertebralia sowie bis auf die Vorderseite des Rückenmarks erstreckte. Nachdem man das Hämatom entfernt hatte, fand man die Dura offen vor. Der Liquor war xanthochrom, man fand jedoch kein subdurales Hämatom.

Nach der Operation stellte sich in den Beinen eine gewisse Besserung der Beweglichkeit ein, der Patient konnte jedoch weiterhin nicht gehen. Die Kontrolle über Blase und Darm kehrte nicht wieder.

Kommentar:
In der Vorgeschichte des Patienten ist ein apoplektischer Insult erwähnt; außerdem war der Patient Hypertoniker. Man muß daher an die Möglichkeit eines primären Gefäßschadens denken. Dem ersten Symptom - dem Rückenschmerz - ging sicher keine Anstrengung voraus.

Fall 99.

Autor: Cloward und Yuhl (27)

Bei einem 66-jährigen Mann traten Anfang April 1954 intermittierende Schmerzattacken im linken Präcordium auf.

Der Patient wurde am 18. Mai 1954 in die Klinik aufgenommen. Ein Elektrokardiogramm ergab einen fraglichen Hinterwandinfarkt; im übrigen fand sich bei der ärztlichen Untersuchung kein pathologischer Befund. Es wurde eine Dicumarol-Therapie verordnet, wobei eine "Prothrombinzeit" von 30 - 50 % angestrebt wurde.

Am 25. Mai traten bei dem Patienten Epistaxis und eine massive Hämaturie auf. Die "Prothrombinzeit" war auf 14 % abgefallen. Der Patient erhielt daraufhin 50 mg Vitamin $K_1$ intravenös. Die Blutungen kamen sofort zum Stillstand.

Die Dicumarol-Therapie wurde danach wieder aufgenommen; es traten keine unerwünschten Nebenwirkungen mehr auf.

Am 10. Juni wurde der Patient mit einer "Prothrombinzeit" von 54 % entlassen. Zu Hause nahm der Patient alternierend 100 bzw. 150 mg Dicumarol pro die.

Da am 21. Juni die "Prothrombinzeit" auf 17 % abgefallen war, wurde Dicumarol 3 Tage lang abgesetzt. Danach erhielt er alternierend 100 bzw. 50 mg Dicumarol pro die.

Am 1. Juli empfand der Patient erstmals einen dumpfen, anhaltenden Schmerz im Nacken, im oberen Thoraxbereich und in der Lendengegend. Darüber hinaus fühlte der Patient eine Schwäche in beiden Beinen.

Am Morgen des 5. Juli wurde der Schmerz, der in beide Beine ausstrahlte, unerträglich stark. Es trat eine Nackensteifigkeit auf. Die Schwäche in beiden Beinen wurde ausgeprägter. Wegen der starken Schmerzen wurde der Patient noch am gleichen Abend erneut in stationäre Behandlung aufgenommen. Bei der ärztlichen Untersuchung fand sich eine mäßige, generalisierte Schwäche in beiden Beinen. Im übrigen war der Befund normal.

Der Schmerz war so stark, daß der Patient große Dosen Morphin benötigte.

Am Morgen des 6. Juli war die Schwäche in beiden Beinen fortgeschritten. Bei der neurologischen Untersuchung fanden sich eine fast vollständige schlaffe Paraplegie sowie eine Harnretention. Die willkürliche Motorik war in allen Zehen auf ein Minimum reduziert. Nur mit Mühe konnten die Sehnenreflexe in beiden Beinen ausgelöst werden. Die Bauchdeckenreflexe waren nicht auslösbar; das Babinski'sche Zeichen war negativ. In beiden Beinen bestand eine ausgeprägte Hypalgesie, die auf der rechten Seite bis zum Niveau zwischen den Dermatomen $L_4$, $L_5$ und $S_1$ wechselte. Die Diagnose lautete: intraspinale, raumverdrängende Läsion. Die Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule waren normal. Bei einer weiteren neurologischen Untersuchung fehlten alle Sehnenreflexe; es bestand eine schlaffe Paraplegie mit Ausnahme einer eingeschränkten Motorik der rechten großen Zehe. Da die "Prothrombinzeit" nur 11 % betrug, wurden eine Myelographie und eine sofortige Operation verschoben. In den folgenden 4 Stunden erhielt der Patient 100 Einheiten Vitamin $K_1$ intravenös und eine Vollbluttransfusion von 500 ml. Bei einer erneuten Bestimmung der "Prothrombinzeit" betrug diese 70 %. Daraufhin wurde eine Myelographie versucht; eine ausreichende Verbindung mit dem Subarachnoidalraum im Lumbalbereich konnte nicht erzielt werden. Das Kontrastmittel (Pantopaque) befand sich im Epidural- und Subduralraum. Bei einer erneuten Untersuchung war die schwache Motorik der rechten großen Zehe noch vorhanden. Die Sensibilität war auf der rechten Seite unterhalb des Niveaus $Th_{11}$ stark reduziert. Ohne ein bestimmtes Sensibilitätsniveau war die Empfindlichkeit im rechten Bein in unregelmäßigen Zonen erhalten.

Bei einer Laminektomie in Lokalanästhesie wurden die Bögen des 11. und 12. Brust- sowie des 1. Lendenwirbels entfernt. Dabei fand sich im Epiduralraum eine 3 - 4 mm dicke Schicht schwarzen, halbgeronnenen Blutes. Das Hämatom war auf das

Niveau des 12. Brust- und 1. Lendenwirbels begrenzt. Nach Entfernung der Gerinnsel pulsierte die Dura nicht. Man beobachtete eine Sickerblutung aus kleinen epiduralen Venen; eine sonstige Ursprungsstelle der Blutung konnte nicht gefunden werden. Die Dura wurde eröffnet und eine beträchtliche Menge hellroten Blutes entleerte sich aus dem Subduralraum. Die Arachnoidea war hellrot verfärbt, und ein blutiger Liquor fand sich im Subarachnoidalraum. Nach Entfernung des Blutes aus dem Subduralraum kehrte die normale Pulsation des Liquors wieder.

Der Patient erholte sich schnell von der Operation. Innerhalb 48 Stunden kehrte die willkürliche Motorik in beiden Beinen wieder. In den ersten 10 Tagen nach der Operation besserte sich der Zustand des Patienten schnell, dann jedoch machte der Patient nur langsame Fortschritte.

57 Tage nach der Operation wurde der Patient nachuntersucht. Er konnte ohne Hilfe nicht stehen und gehen. Es bestand noch eine beträchtliche Schwäche im linken Bein; die Dorsoflexion sowie die Beugung und Streckung im linken Kniegelenk waren eingeschränkt. Die Kontrolle der Blase war nicht wiedergekehrt.

Kommentar:
Für Komplikationen dieser Art ist ein sofortiges operatives Eingreifen die Therapie der Wahl; ein unnötiges Aufschieben vermindert die Aussichten des Patienten auf Wiederherstellung. Wegen der niedrigen "Prothrombinzeit" von 11 Sek. war es jedoch in diesem Fall notwendig, die Laminektomie zu verschieben.

Bei der Operation fand sich das extradurale Hämatom auf einen bestimmten Bezirk begrenzt. Andererseits war die subdurale Blutung ausgedehnter. Die Paraplegie ist wahrscheinlich der Kombination beider Blutungen zuzuschreiben. Die subarachnoidale Blutung war generalisiert und ist für die Nackensteifigkeit verantwortlich zu machen.

Die exakte Ätiologie der Blutung konnte nicht bestimmt werden. Die Änderung der Gerinnungsverhältnisse durch Dicumarol war sicher nicht die einzige Ursache für die Blutung.

Fall 100.

Autor: Gold (46) (Fall 5).

Eine 67-jährige Frau stand wegen eines Gefäßverschlusses unter Cumarin-Therapie.

Am 13. Juli 1960 wurde die Patientin mit einer Aphasie, für die man eine Insuffizienz der A. carotis sinistra verantwortlich machte, in stationäre Behandlung aufgenommen.

Am 17. Juli traten plötzlich Schmerzen in den unteren Rückenpartien auf. Es bestand eine Schwäche im linken Bein.

Am 23. Juli trat eine massive Hämaturie auf. Die Patientin war inkontinent. Beide Beine waren gelähmt; es bestand eine vollständige motorische Aphasie.

Eine am 25. Juli durchgeführte Myelographie ergab eine epidurale Läsion zwischen dem 8. und 11. Brustwirbel. Bei der anschließenden Laminektomie wurden die Bögen des 7. bis 12. Brustwirbels entfernt. Es wurde ein großes epidurales Hämatom ausgeräumt. Es konnte kein Ursprung der Blutung gefunden werden.

Nach der Operation besserte sich die Beweglichkeit des linken Beines.

Am 29. Juli traten Schmerzen im Präcordium auf. Ein Elektrokardiogramm ergab eine Coronarinsuffizienz.

Am 9. August traten plötzlich Cyanose und Dyspnoe auf; die Patientin verstarb innerhalb kurzer Zeit, wahrscheinlich an den Folgen eines Myocardinfarkts. Es wurde keine Sektion durchgeführt.

Weitere spinale epidurale Hämatome:

Fall 101.

Autor: Aring (11).

62-jähriger Mann; Dicumarol wegen Thrombophlebitis; bei einer "Prothrombinzeit" von 16 % Schmerzen in den unteren Rückenpartien, auf die Rückseite beider Beine ausstrahlend, Harnretention und Taubheitsgefühl sowie Schwäche in beiden Beinen; Myelographie: Sitz der Läsion bei $L_4$; Laminektomie: extradurales Gerinnsel von $L_2$ - $L_5$ entfernt; fast vollständige Wiederherstellung.

Fall 102.

Autor: Kuznetsow (83).

35-jährige Frau; Dicumarin (Indikation unbekannt); spinales epidurales Hämatom (Harnretention, Schwäche); teilweise Wiederherstellung (keine Operation).

Fall 103.

Autor: Whaley und Lindner (194).

52-jähriger Mann unter Antikoagulantien-Therapie (Indikation unbekannt); bei einer "Prothrombinzeit" von 49 % spinales epidurales Hämatom (Rückenschmerzen); Myelographie: Sitz der Läsion bei $Th_{12}$; gute Wiederherstellung nach Operation.

## II. Zusammenfassende Darstellungen und Diskussion

In der Literatur wird über 13 Patienten berichtet, bei denen es im Rahmen einer Therapie mit Antikoagulantien zu intraspinalen Blutungen kam (Fall 76, 92 - 103). Es handelte sich um 8 Männer und 5 Frauen im Alter zwischen 30 und 70 Jahren. Wie bei den intrakraniellen Blutungen sind auch hier die höheren Altersgruppen am stärksten betroffen. 9 Patienten (6 Männer und 3 Frauen) waren zwischen 50 und 70 Jahre alt.

Die häufigsten Indikationen für eine Therapie mit Antikoagulantien waren ein venöser Prozeß bzw. eine Lungenembolie (4 Patienten) und ein Herzinfarkt (3 Patienten).

8 Patienten wurden mit Dicumarol, 3 weitere mit Heparin und Dicumarol behandelt.

Die Gerinnungsverhältnisse zur Zeit der Blutung sind von 11 Patienten bekannt. Bei 4 Patienten lag eine therapeutische bei 1 Patienten eine unzureichende und bei 6 Patienten eine übermäßige Gerinnungshemmung vor. Bei den beiden an den unmittelbaren Folgen der Blutung verstorbenen Patienten lag die Gerinnungshemmung über dem therapeutischen Bereich (Fall 76: Prothrombinzeit 85 Sekunden; Fall 92: Prothrombinzeit 80 Sekunden). Diese kleinen Zahlen lassen keine Vermutungen hinsichtlich des Einflusses der durch Antikoagulantien induzierten Hypokoagulabilität auf das Auftreten von intraspinalen Blutungen bzw. ihre Prognose zu.

Die Blutdruckverhältnisse werden lediglich von 5 Patienten mitgeteilt. 4 Patienten (2 Männer und 2 Frauen) waren Hypertoniker im Alter zwischen 50 und 70 Jahren; keiner dieser Patienten starb.

Am häufigsten - bei 9 Patienten - trat während der Antikoagulantien-Therapie ein spinales epidurales Hämatom auf. Bei 1 Patienten (Fall 99) kam es zu einer spinalen epiduralen sowie subduralen und subarachnoidalen Blutung. Bei 1 Patientin (Fall 76) trat neben einer spinalen subarachnoidalen Blutung auch eine intrakranielle Blutung auf; die Patientin starb.

Tabelle 20: Intraspinale Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie

| Blutung (B.) | Anzahl | Wiederherstellung | | Besserung (meist gering) | | Todesfälle | | | Operationen gesamt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Anzahl | Operationen | Sektionen | |
| intramedulläre B. | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| (fragliche)intraspinale B. | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| epidurale B. | 9 | 2 | 2 | 7 | 6 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| epidurale + subdurale + subarachnoidale B. | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| intrakranielle + (spinale)subarachnoidale B. | 1*) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Gesamt | 13 | 2 | 2 | 9 | 7 | 2 | 0 | 2 | 9 |

*) Fall 76

Bei 1 verstorbenen Patienten (Fall 92) wurde bei der Sektion eine Blutung ins Rückenmark an der Punktionsstelle festgestellt. Der Liquor war stark blutig. Bei 1 Patienten (Fall 93) entwickelte sich eine spastische Quadriphlegie, aus der man auf eine fragliche intraspinale Blutung schloß; es trat Besserung ein.

Von den 13 Patienten wurden 2 nach Operation wiederhergestellt und 9 (7 nach Operation) gebessert. Die Besserung war bei einigen Patienten nur gering; bei der Entlassung bzw. Nachuntersuchung lagen noch erhebliche neurologische Ausfallserscheinungen (Paresen in den Beinen, Miktionsstörungen) vor. 2 Patienten (Fall 76 und 92) starben an den Folgen der Blutung; die Diagnosen wurden durch Sektion gesichert.

Spinale epidurale Hämatome (Fall 94 - 103)

Ätiologie:
Spinale epidurale Blutungen sind gewöhnlich venösen Ursprungs. Kaplan und Denker (78) sind der Ansicht, daß die Ursache akuter, nicht-traumatischer epiduraler Herdblutungen in Gefäßanomalien (z.B. Telangiektasien) des epiduralen Venengeflechts zu suchen ist. Einer Anstrengung - z.B. Defäkation, starkes Erbrechen - soll die Bedeutung eines auslösenden Moments zukommen.

Die epiduralen Venen besitzen keine Klappen; der Blutdruck in diesen Venen ist niedrig. Eine Anstrengung bewirkt nun eine Erhöhung des intraabdominellen Drucks und wahrscheinlich dadurch eine Erhöhung des Blutdrucks sowie eine Umkehr des Blutstromes in dem klappenlosen epiduralen Venensystem. Nach Kaplan und Denker (78) könnte es unter diesen Bedingungen auf der Basis von Anomalien des spinalen epiduralen Venensystems zu einer Ruptur des geschädigten Gefäßes und damit zu einem akuten, nicht-traumatischen spinalen epiduralen Hämatom kommen.

Hinsichtlich der Ätiologie stellen die bei der Antikoagulantien-Therapie beobachteten 10 Fälle (6 Männer und 4 Frauen; vorwiegend zwischen 50 und 70 Jahre alt) eine einheitliche Gruppe dar. Alderman (2) sagt von ihnen, sie seien streng betrachtet weder spontan noch traumatisch entstanden. Es ist sicher nicht die durch Antikoagulantien induzierte Hypokoagulabilität allein, die in diesen Fällen zur Blutung führte. An dieser Stelle sei als ätiologischer Faktor die durch Antikoagulantien verursachte Gefäßschädigung nochmals erwähnt.

Die Gerinnungsverhältnisse werden von 9 Patienten mitgeteilt. Eine übermäßige Gerinnungshemmung lag vor in den Fällen 94 (gleichzeitig Mikrohämaturie), 99 (5 Wochen vorher bei ebenfalls übermäßiger Gerinnungshemmung massive Hämaturie), 100 (gleichzeitig massive Hämaturie) und 101. Die Gerinnungshemmung lag im therapeutischen Bereich in den Fällen 95 (gleichzeitig Mikrohämaturie), 96, 97 und 98. Bei Fall 103 war die Gerinnungshemmung unzureichend. Spinale epidurale Blutungen treten also unabhängig vom Ausmaß der Gerinnungshemmung auf. Auffallend ist jedoch die Tatsache, daß bei übermäßiger Gerinnungshemmung gehäuft Hämaturien zu beobachte waren.

Einige Bemerkungen hinsichtlich der Ätiologie erfordert der Fall von Winer et al. (196) (Fall 96). Winer et al. (196) machen eine Anstrengung bei der Defäkation mit nachfolgender Ruptur einer Vene für das spinale epidurale Hämatom verantwortlich. Da der Quick-Wert im therapeutischen Bereich lag, hat Dicumarol die Blutung wahrscheinlich nicht ausgelöst, jedoch die Hämostase verhindert oder verzögert. In allen anderen Fällen werden bezüglich einer Anstrengung keine Angaben gemacht.

Symptomatologie:
Als erstes Symptom wurde von 9 der 10 Patienten mit spinalem epiduralem Hämatom ein oft heftiger Schmerz im Rücken angegeben, der bei 8 Patienten auch bereits den ersten Hinweis zur

Höhenlokalisation lieferte. Beispielsweise traten bei Fall 96 starke Schmerzen zwischen den Schulterblättern auf; bei der Laminketomie fand man ein epidurales Hämatom, das sich vom 6. - 11. Thorakalsegment erstreckte. Der Patient von Weigert (188) (Fall 94) klagte über Kreuzschmerzen; man fand ein epidurales Hämatom im unteren Brustbereich ($Th_{10-12}$). Bei Fall 101 kam es zu Kreuzschmerzen, die auf die Rückseite beider Beine ausstrahlten; man räumte ein vom 2. bis 5. Lumbalsegment reichendes epidurales Hämatom aus. Ein Patient (Fall 99) klagte über Schmerzen im Thoraxbereich und in der Lendengegend, die später in beide Beine ausstrahlten (epidurales und subdurales Hämatom von $Th_{12}$ - $L_1$); außerdem traten Nackenschmerzen und eine Nackensteife auf, die durch eine gleichzeitig bestehende spinale subarachnoidale Blutung bedingt waren.

Das Intervall zwischen Schmerzbeginn und Einsetzen stärker ausgeprägter neurologischer Ausfallserscheinungen (mehr oder weniger vollständige Querschnittslähmung) reichte in den Fällen 94 - 100 von Stunden bis zu 6 Tagen. In den Fällen 99 und 100 trat eine Schwäche in den Beinen bzw. in einem Bein gleichzeitig mit den Schmerzen auf.

Diagnose:
Die Diagnose beschränkt sich zunächst auf die Feststellung einer Querschnittsläsion; diese war in den Fällen 94, 96, 97 und 100 komplett. Röntgenbilder der Wirbelsäule, die im allgemeinen jedoch nicht zum Ziel führen (46), lassen Wirbelcaries, -tumoren und -metastasen als Ursachen der Querschnittsläsion ausschließen (188). Röntgenaufnahmen wurden jedoch nur bei Fall 94 angefertigt; sie zeigten keinen pathologischen Befund. Bei der Lumbalpunktion kann man oft ein für die Kompression des Rückenmarks typisches Syndrom finden: positiver Queckenstedt-Test, Eiweißvermehrung und normale Zellzahl (188). Diese Verhältnisse lagen bei Fall 94 vor. Durch die Liquoruntersuchung können beispielsweise Myelitiden abgetrennt werden. Bei den Fällen 94 - 99 wurde eine

Lumbalpunktion durchgeführt; in jedem Fall sprach das Ergebnis für eine Blutung und gegen eine Myelitis: xanthochromer Liquor bei Fall 94 - 97, blutiger Liquor bei Fall 99, und xanthochromer und blutiger Liquor bei Fall 98. Allerdings werden - außer im Fall 94 - keine weiteren Angaben (z.B. über Zellzahl und Eiweißgehalt des Liquors) gemacht. Alderman (2) betont, daß das Aufschieben einer Lumbalpunktion aus Furcht vor Verstärkung der Blutung unter der Wirkung der Antikoagulantien eine unnötige Verzögerung der möglichst bald durchzuführenden Laminektomie zur Folge haben kann.
Die Myelographie ist die letzte diagnostische Maßnahme. Das Myelogramm zeigt einen partiellen bis vollständigen Block. Die Säule des Kontrastmittels ist eingeengt. Eine exzentrische Einengung entspricht einem einseitigen epiduralen Hämatom (46). Eine Myelographie wurde in den Fällen 94 - 101 und 103 durchgeführt; sie ergab in den Fällen 94 - 98 einen vollständigen Block in Höhe der Läsion. Bei einem Block in Höhe eines lumbalen Zwischenwirbelraumes ist an einen akuten Vorfall einer Bandscheibe zu denken (188).

Therapie:
Die Klärung wird erst durch die Laminektomie, die als Therapie der Wahl möglichst früh vorzunehmen ist, gebracht. Die vorausgegangene Behandlung mit Antikoagulantien darf kein Grund sein, die Operation aufzuschieben (188), da es andernfalls zu dauerndem Funktionsverlust des Rückenmarks in den betroffenen Segmenten kommen kann (46). Vor der Operation ist die Normalisierung des Gerinnungsstatus anzustreben. Eine Laminektomie wurde in den Fällen 94 - 101 und 103 vorgenommen. Die epiduralen Hämatome fanden sich ausnahmslos im Brust- und Lumbalbereich und dehnten sich über 2 - 6 Segmente aus. Die unterschiedliche Intensität und Ausdehnung der Blutung ist für die Schnelligkeit der Verschlechterung und für die Variabilität des klinischen Zustandsbildes, wie sie in den beschriebenen Fällen zum Ausdruck kommen, verantwortlich. Nach Weigert (188) erstreckt sich bei meist

nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten das bei der Operation dargestellte, nicht-traumatische spinale epidurale Hämatom in der Regel über 2 - 3 Segmente. Es ist zu erwägen, ob die Antikoagulantien-Therapie einen Einfluß auf die Ausdehnung der Blutung ausübt. Andererseits findet sich in der von Weigert (188) gesammelten Literatur ein nicht mit Antikoagulantien behandelter Fall, bei dem sich die epidurale Blutung vom 3. Cervical- bis zum 3. Sacralsegment ausdehnte.

Verlauf:
2 Patienten wurden nach Operation wiederhergestellt und 7 meist nur gering gebessert. Die nicht operierte Patientin (Fall 102) wurde teilweise wiederhergestellt. Kein Patient starb an den unmittelbaren Folgen der Blutung.

## C. BLUTUNGEN AN PERIPHEREN NERVEN

### I. Häufigkeit von Blutungen an peripheren Nerven bei Antikoagulantien-Therapie

Angaben über die Häufigkeit von Blutungen, die durch Antikoagulantien an peripheren Nerven verursacht werden, sind in der Literatur spärlich.

Nichol et al. (126) unterzogen 1091 Herzinfarktpatienten einer Langzeitbehandlung (Gesamtbehandlungsdauer 24 454 Patientenmonate) mit oralen Antikoagulantien (vorwiegend Dicumarol). Bei 4 Patienten - in 0,37 % der behandelten Fälle - traten Blutungen am N. ischiadicus oder peroneus auf. Die Blutungen waren von neuritischen Schmerzen über Wochen oder Monate begleitet.

Groch et al. (52) behandelten 92 Patienten in 1996 Patientenmonaten (Langzeitbehandlung) wegen cerebraler Gefäßerkrankungen mit Dicumarol oder Warfarin. Bei 1 Patienten - in 1,1 % der Fälle - trat eine Blutung in die Scheide des N. femoralis auf, die zur Kompression des Nerven und zu Funktionsstörungen führte.

### II. Fälle aus der Literatur und eigene Fälle

In der Literatur wird über 3 Fälle mit Schädigung des N. ischiadicus bzw. Pl. lumbosacralis bei Antikoagulantien-Therapie berichtet.

Fall 104.

Autor: Prill (142) (Fall 1).

Ein 17-jähriger Patient mit einem Blutdruck von 135/65 mm Hg wurde seit dem 1.8.1961 wegen einer Myocarditis mit Butazolidin, Reverin, Strophocor und Ultracorten behandelt. Vom 2. - 5.8. erhielt er Depot-Liquemin (40 000 I.E. Heparin pro die) und vom 2. - 21.8. Marcumar in folgender Dosierung:

2.8.: 12 mg Marcumar;
3.8.: 9 mg Marcumar;
4.8.: 6 mg Marcumar;
5. - 21.8.: 3 mg Marcumar pro die.

Quick-Werte: 2.8.: 100 %;
5.8.: 6 %;
7.8.: 3 %;
9.8.: 4 %;
11.8.: 6 %;
15.8.: 5 %.

Bis zum 21.8. wurde der Quick-Wert nicht mehr kontrolliert.

Am 3.8. trat eine Mikrohämaturie auf.

Am 20.8. klagte der Patient über Schmerzen in der linken Gesäßseite.

Am 21.8. beobachtete man eine "mächtige Schwellung" der linken Gesäßseite. Bei einer Punktion entnahm man 200 - 250 ml nicht geronnenes Blut. Marcumar wurde abgesetzt; der Patient erhielt unter anderem Konakion und Bluttransfusionen. Bis zum 26.8. hatte sich der Quick-Wert wieder normalisiert; im Blutbild fand sich jedoch noch eine deutliche Anämie.

Nach dem 21.8. entwickelte sich unter heftigen Schmerzen eine sensible und motorische Ischiadikuslähmung, die die vom N. peroneus innervierte Muskulatur komplett, den Tibialisanteil partiell betraf. Ein ausgedehntes Hämatom reichte vom Gesäß über die Rückseite des linken Oberschenkels bis zum Knöchel.

Am 7.9. registrierte man außer der Ischiadikuslähmung eine Parese des M. gluteus maximus und eine Hypästhesie im Dermatom des N. cutaneus femoris dorsalis.

Am 27.9.1961 waren klinisch und röntgenologisch Zeichen einer Sudeck'schen Dystrophie des linken Fußes nachweisbar. Der Patient klagte über kausalgiforme Schmerzen im linken Bein.

Eine Nachuntersuchung am 18.2.1963 ergab eine Parese und Verschmächtigung der Gluteal- und Peronealmuskulatur,

während die Tibialisparese kompensiert war.

Fall 105.

Autor: Prill (142) (Fall 2).

Ein 49-jähriger Mann mit "Nierenentzündung", Gelenkrheumatismus, Magengeschwürsleiden und Herzinfarkt in der Vorgeschichte wurde seit Februar 1962 wegen seiner Coronarsklerose mit Strophanthin, Theophyllin und Marcumar behandelt. Der Blutdruck war normal. Der Quick-Wert wurde auf 20 - 35 % eingestellt. Unter der Annahme eines Interkostalsyndroms erhielt der Patient außerdem bis zum 22.3.1962 "eine Serie Irgapyrin-Injektionen i.m."

Am 25.3. klagte der Patient über starke Schmerzen im rechten Bein.

Es entwickelten sich ein ausgedehnter Bluterguß in der rechten Hüft-Gesäßregion und eine Lähmung der Ischiadikusmuskulatur. Marcumar wurde abgesetzt und Konakion gegeben.

Der Quick-Wert stieg bald auf 100 % an. Eine Lumbalpunktion ergab einen normalen Liquor. Das Beckenhämatom wurde allmählich resorbiert. Die aktive und passive Beweglichkeit im rechten Hüft- und Kniegelenk kehrte allmählich wieder.

Eine Untersuchung am 24.5.1962 ergab folgenden Befund: Verschmächtigung und Paralyse der Tibialis- und Peronealmuskulatur; mäßige Atrophie und Parese des M. gluteus maximus; Sensibilitätsstörungen im Tibialis- und Peroneusdermatom sowie im Areal des N. cutaneus femoris dorsalis; Quadricepsmuskulatur voll funktionstüchtig; Achillessehnenreflex auf der rechten Seite nicht auslösbar; Patellarsehnenreflex rechts gegenüber links schwach betont; im Elektromyogramm Denervation der Tibialis- und Peronealmuskulatur. - Der Patient klagte über kausalgiforme Schmerzen.

Fall 106.

Autor: Groch et al. (51) (Fall 8).

55-jährige Frau; Coumadin wegen eines cerebralen Gefäßprozesses (Hemiparese links); 1 Woche lang irrtümlicherweise Verabreichung der doppelten Dosis; bei einer Prothrombinzeit von 75 Sekunden (übermäßige Gerinnungshemmung) wahrscheinlich Blutung in die Scheide des Pl. lumbosacralis oder des N. ischiadicus: Schmerzen im linken Bein, Muskulatur der linken Gesäßhälfte und der Rückseite des linken Oberschenkels schlaff, Streckung im linken Hüftgelenk eingeschränkt, Anästhesie und Analgesie im Bereich des linken Fußes; fast vollständige Wiederherstellung.

In der Nervenklinik der Universität München wurden im Verlaufe einer Antikoagulantien-Therapie zwei Fälle mit Schädigung peripherer Nerven infolge Blutung beobachtet. Bei einem Patienten kam es zu Ausfallserscheinungen im Bereich des N. femoralis (Fall 107); bei dem anderen Patienten trat eine Armnervenschädigung auf (Fall 108).

Fall 107: K.T. (männlich), geboren am 14.4.1913 (Krbl.-Nr. 986/63).

Bis zum März 1963 hatte der Patient nie Herzbeschwerden.

Am 31. März 1963 erlitt er nachts einen Herzinfarkt.

Bis zum 17. Mai 1963 befand er sich in stationärer Behandlung; er wurde mit Marcumar behandelt. Bei seiner Entlassung war der Patient beschwerdefrei; die Behandlung mit Marcumar wurde fortgeführt.

Während eines Kuraufenthalts, den der Patient 14 Tage nach seiner Entlassung antrat, wurde der Quick-Wert kontrolliert; die Werte werden jedoch nicht mitgeteilt. Wegen "rheumatischer" Beschwerden (Schmerzen an der Außenseite des rechten Fußes) erhielt der Patient intragluteale Injektionen. Nach der dritten Injektion verspürte der Patient starke Schmerzen

in den unteren Rückenpartien und im Bereich des linken Oberschenkels, besonders an dessen Vorder- und Innenseite. Gleichzeitig bemerkte man ein Hämatom in der linken Hüftgegend, das bis zur linken Kniekehle reichte.

Am 14. Juni 1963 erhielt der Patient gegen die Blutung eine Injektion (vermutlich Konakion). Während der Injektion wurde der linke Oberschenkel plötzlich völlig taub und kraftlos.

Die weitere Behandlung erfolgte durch den Hausarzt.

In den folgenden Tagen klagte der Patient über weiterhin starke Schmerzen im linken Oberschenkel, die sich jedoch in den anschließenden Wochen besserten. Die Kraftlosigkeit und das Taubheitsgefühl blieben jedoch unverändert bestehen. Seitdem konnte der Patient den linken Unterschenkel nicht mehr strecken und war dadurch sowie wegen der Schmerzen beim Gehen behindert. Die Schmerzen verstärkten sich beim Stehen und strahlten von einem Punkt in der Gegend des linken Beckenkamms in die Leistenbeuge, von dort auf die Vorder- und Innenseite des linken Oberschenkels und weiter bis in die Gegend des Innenknöchels aus. Manchmal verspürte der Patient ein Kältegefühl im ganzen linken Bein. Bei etwas mehr Bewegung glaubte er, daß das Bein besser durchblutet würde und daß die Schmerzen nachließen. Man dachte an eine Tibialisneuralgie.

Am 13. Juli 1963 wurde der Patient wegen Herzbeschwerden erneut in stationäre Behandlung aufgenommen. Der vermutete Reinfarkt konnte elektrocardiographisch nicht gesichert werden. Man fand kein Anzeichen für eine Organerkrankung. Das Röntgenbild des Beckens war unauffällig. Es fanden sich keine Lähmungserscheinungen der vegetativen Funktionen. Marcumar wurde abgesetzt.

Der Quick-Wert betrug um den 29. Juli 1963 100 %.

Am 29. Juli 1963 wurde der Patient wegen der anhaltenden

Schmerzen und Schwäche im linken Bein in die Nervenklinik der Universität München eingewiesen. Der körperliche Befund bei der Aufnahme war unauffällig. Der Blutdruck betrug 140/110 mm Hg.

Neurologischer Befund:
Papille des rechten Sehnerven deutlich abgeblaßt; beidseits keine Stauungspapille. Bei grober Prüfung war das Gesichtsfeld des rechten Auges deutlich nach unten eingeengt.
Gehör beidseits herabgesetzt.

Der übrige neurologische Befund am Kopf und insbesondere an den Hirnnerven war unauffällig.
Motilität und Sensibilität waren - abgesehen vom linken Bein (siehe unten!) - unauffällig.
Reflexe: Patellarsehnenreflex links negativ; sonst kein pathologischer Befund, insbesondere keine Pyramidenzeichen und keine Kloni.
Koordination: kein pathologischer Befund, insbesondere kein Anhalt für eine Ataxie (Romberg'sches Zeichen negativ, Gang nicht ataktisch).

Örtlicher Befund an der Wirbelsäule und am linken Bein:
Obere Lendenwirbelsäule im Bereich $L_1$ - $L_3$ deutlich druck- und klopfschmerzhaft. Linkes Ileosacralgelenk druckschmerzhaft; lateral von diesem Gelenk war eine ebenfalls druckschmerzhafte, etwa kirschgroße knöcherne Vorwölbung tastbar. Bei Druck auf diese Stelle gab der Patient einen nach vorn in die linke Leistenbeuge ausstrahlenden Schmerz an. Im Bereich der Leistenbeuge war eine diffuse, von der Umgebung nicht abgrenzbare, etwas derbe Resistenz und darunter der Puls der A. femoralis zu tasten.
Deutliche Atrophie und vollständige Parese im Bereich des gesamten linken M. quadriceps. Der Unterschenkel konnte auch bei nur leichter Beugung nicht gestreckt werden. Die übrigen Muskelgruppen am linken Bein waren unauffällig, nicht atrophisch und zeigten keine Paresen.

Patellarsehnenreflex links nicht auslösbar.
Anästhesie und Analgesie an der Vorderseite des linken Oberschenkels und des Knies, kaudal bis fast in Höhe der Knöchel reichend (entsprechend dem Versorgungsgebiet des N. femoralis und N. saphenus). Schmerzen an der Vorderseite des Oberschenkels, die kaudal bis zum Innenknöchel ausstrahlten.

Psychischer Befund unauffällig, insbesondere kein Hinweis für ein organisches Psychosyndrom oder für eine endogene Psychose.

Die Diagnose lautete: Lähmung des N. femoralis links.

Am 30. Juli 1963 betrug die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach 1 Stunde 20, nach 2 Stunden 45 Teilstriche. Die Luesreaktionen waren negativ.

Bis zum 2. August 1963 war keine Änderung des neurologischen Befundes eingetreten. Wegen starker Schmerzen erhielt der Patient abends 25 Tropfen Polamidon, nachdem Dolantin-Injektionen nur vorübergehende Linderung schafften.

Bei der elektrischen Untersuchung am 2. August 1963 fand man eine noch nicht völlig komplette Entartungsreaktion im Bereich des linken M. quadriceps; an den übrigen Muskeln war das elektrische Verhalten normal. Im Elektromyogramm zeigte sich ein stark reduziertes Aktivitätsmuster im linken M. quadriceps, das man als Schädigung des peripheren motorischen Neurons deutete.

Man begann mit einer krankengymnastischen Behandlung und einer Elektrotherapie.

Am 9. August 1963 wurde der Patient auf eigenen Wunsch entlassen.

Fall 108: O.K. (männlich), geboren am 21.6.1912 (Amb.-Nr. 4420/64).

Im Alter von 50 Jahren (1962) erlitt der Patient einen Herzinfarkt; seitdem wurde er mit Marcumar unter regelmäßiger Kontrolle der Wirkung behandelt.

Der Patient litt an einer hypertonen Regulationsstörung.

Im April 1964 traten spontane Blutungen in die Weichteile beider Oberarme auf. Daraufhin wurde Marcumar abgesetzt.

Bei stationärer Beobachtung in einer Münchner Klinik im April 1964 stellte man eine linksseitige distale Plexusparese fest, außerdem Paresen in ausgedehnten Abschnitten des rechten Armes, die jedoch - nach Angaben des Patienten zu schließen - von ihm nicht wahrgenommen wurden.

Seit Anfang Juli 1964 befand sich der Patient in stationärer Behandlung in einer Münchner Orthopädischen Klinik. Mitte Juli 1964 bemerkte er beim Zuknöpfen eine Schwäche in der rechten Hand.

Am 19. August 1964 wurde der Patient durch die Orthopädische Klinik zur neurologischen Untersuchung in die Nervenpoliklinik der Universität München überwiesen. Man erhob folgenden neurologischen Befund:
In der rechten Hand Sensibilitätsstörung im Bereich des N. medianus. In der gleichen Hand Schwäche bei der Beugung des Zeigefingers und des Mittelfingers, bei der Opposition des Daumens und bei der Beugung des Daumenendgliedes (Ausfall der vom N. medianus versorgten Muskeln). Sonst im rechten Arm keine motorischen Ausfälle.

Gute elektrische Erregbarkeit der rechten Daumenballenmuskulatur. Beuger des rechten Unterarmes nicht sicher erregbar. Der rechte M. deltoideus weniger gut erregbar als der linke.

Im linken Arm Ausfall der Sensibilität im Bereich des N. radialis, ulnaris und medianus.

Einschränkung der Beweglichkeit des linken Schultergelenks. Links M. triceps, biceps und deltoideus intakt. Auf der linken Seite distale Radialisfunktion (Dorsalextension der Hand) praktisch ausgefallen. Ferner erhebliche Atrophie der linken Handbeuger, der Daumenballenmuskulatur und der Mm. interossei mit entsprechender Beeinträchtigung der Funktion; Funktionsbeeinträchtigung jedoch wesentlich geringer als in den vom N. radialis innervierten Abschnitten. Im linken Arm bestand also weiterhin eine distale Plexusparese.

Bei der elektrischen Untersuchung totale Entartungsreaktion in der vom linken N. radialis versorgten Muskulatur; in den Handbeugern partielle Entartungsreaktion. In der vom linken N. ulnaris versorgten Muskulatur ließen sich gegenüber rechts nur quantitative Erregbarkeitsdifferenzen nachweisen.

Die Reflexe waren am linken Arm schwächer auslösbar als am rechten.

Klinisch-neurologisch hielt man ein Pancoast-Syndrom und einen hochsitzenden Halsmarksprozeß nicht für wahrscheinlich.

## III. Diskussion

Zu Schädigungen des N. ischiadicus kommt es durch Schußverletzungen, Frakturen, Hüftluxationen und intragluteale Injektionen; besonders zu erwähnen sind ferner Druck- und Zerrlähmungen infolge einer Tätigkeit in hockender oder sitzender Stellung oder durch einen schlecht angefertigten Beingips. Drei im Rahmen einer Antikoagulantien-Therapie aufgetretene Fälle werden in der Literatur beschrieben; während in den Fällen 104 und 105 Weichteilblutungen zu Ischiadikuslähmungen führten, nehmen Groch et al. (51) im Fall 106 eine Blutung in die Nervenscheide an.

Wenn bei Fall 104 trotz der relativ niedrigen Marcumar-Dosierung ein pathologischer Effekt mit Quick-Werten

von 3 - 6 % erreicht wurde, so spielt hier wahrscheinlich die Nebentherapie eine maßgebliche Rolle. Bezüglich der verstärkten Antikoagulantien-Wirkung bleibt eine verminderte Vitamin-K-Aufnahme des Organismus unter den fortlaufend gegebenen Antibiotika (Schädigung der Bakterienflora des Darmes) zu erwägen. Das ständig verabreichte Butazolidin könnte einen Kumulationseffekt durch verzögerte renale Ausscheidung des Marcumar bedingt haben (142).

Bei Fall 105 ist die Situation schwieriger zu beurteilen, da der Quick-Wert nie unter den therapeutischen Bereich absank. Allerdings wurde auch hier zusätzlich Irgapyrin verabreicht. Drei Tage später trat dann die massive Beckenblutung auf. Wenn hier nun der Effekt der Nebentherapie nicht beurteilt werden kann, so ist andererseits zu berücksichtigen, daß gelegentlich auch Blutungen bei Quick-Werten im optimalen therapeutischen Bereich oberhalb 15 % auftreten können; hierbei mag die unterschiedliche Empfindlichkeit der zur Bestimmung des Quick-Werts verwendeten Thrombokinase gegenüber den Gerinnungsfaktoren VII und X eine Rolle spielen. Bei Fall 105 könnte der Quick-Wert mit einer Faktor-X-empfindlichen Thrombokinase bestimmt worden sein. Bereits oben ("Überwachung der Antikoagulantien-Therapie") wurde dargelegt, daß bei Bestimmung des Quick-Werts mit einer Faktor-X-empfindlichen Thrombokinase eine Blutung provoziert werden kann.

Sind hiermit begünstigende Faktoren zur Entstehung einer Blutung angedeutet, so bleibt die Frage nach deren unmittelbaren Ursachen aber immer noch offen. Unter Berücksichtigung der Gefäßwandschädigung durch Antikoagulantien dürfte der Auswirkung von Mikrotraumen zusätzlich eine wesentliche Bedeutung zukommen, um eine Blutung manifest werden zu lassen (142).

Bezüglich der Fälle 104 und 105 ist hierzu festzustellen, daß neben der Ischiadikuslähmung auch jeweils eine Parese

des vom N. gluteus inferior innervierten M. gluteus maximus und Sensibilitätsstörungen im Dermatom des N. cutaneus femoris dorsalis vorlagen. Der Ort der Schädigung ist also im Ausgang des kleinen Beckens zu suchen. Hier verlaufen der N. ischiadicus, N. gluteus inferior und N. cutaneus femoris dorsalis gemeinsam mit der A. glutea inferior durch die relativ schmale Muskel-Bindegewebsloge der unteren Abteilung des Foramen ischiadicum majus. Der Nerven-Gefäßstrang ist hier bei jeder Bewegung einer erhöhten mechanischen Beanspruchung ausgesetzt, die zwar unter physiologischen Bedingungen bedeutungslos ist, wohl aber in pathologischen Situationen, wie den geschilderten, zu tragender Bedeutung kommen kann. Man muß hierbei auch berücksichtigen, daß durch längeres Liegen bzw. Bewegungen im Liegen zusätzlich eine fortlaufend wechselnde Druckwirkung (Mikrotraumen) auf die Glutealregion ausgeübt wird. Entscheidend ist ferner, daß die A. glutea inferior das einzige Gefäß ist, das vom Becken über eine Distanz von ca. 30 - 40 cm den N. ischiadicus mit Blut versorgt. Somit verursacht eine Absperrung oder Behinderung des Blutflusses in der Arterie nicht nur eine örtliche Reaktion, sondern auch eine Sauerstoff- und Stoffwechselunterbrechung mit folgender Funktionsuntüchtigkeit des N. ischiadicus (142).

Ergänzend zu diesen pathogenetischen Erwägungen taucht in Anbetracht der Seltenheit von Ischiadikuslähmungen unter unzureichend überwachter Cumarin-Therapie die Frage der Mitwirkung der zuvor verabfolgten intraglutealen Injektionen auf, zumal diese auf der gleichen Seite wie die spätere Ischiadikuslähmung verabreicht wurden. Spätschäden des N. ischiadicus können subakut mitunter erst mehrere Stunden und unter Umständen sogar erst Tage nach einer vorgenommenen intraglutealen Injektion - und zwar auch ohne Schmerzen - auftreten. Bei Fall 104 wird man jedoch keine entsprechende pathogenetische Begründung ausfindig machen

können, um ein beschwerdefreies Intervall von 15 Tagen zwischen letzter Injektion und Nervenlähmung erklären zu können. Es reichen hier aber die schon erwähnten pathogenetischen Faktoren aus, um die Beckenblutung zu erklären. Bei Fall 105 ist jedoch die Möglichkeit einer Auswirkung der bis 3 Tage vor Auftreten der Lähmung vorangegangenen intragluteälen Injektionen nicht ganz von der Hand zu weisen. Entstehen subakute Ischiadikusschädigungen nach intragluteälen Injektionen über die einwirkenden Medikamente mittelbar durch Affektion des den Nerven begleitenden Gefäßsystems (A. glutea inferior), so kann hier dem Irgapyrineffekt durchaus eine Bedeutung zukommen. Nicht unerwähnt bleiben dürfen ferner die bei den Injektionen gesetzten Gewebsverletzungen und deren verzögerte Restitution unter der (durch den Irgapyrineffekt verstärkten) Cumarineinwirkung (142).

Differentialdiagnostische Überlegungen wird man besonders gegenüber Wurzelschädigungen durch einen Bandscheibenvorfall anstellen; hierfür sprechen vorausgegangene Rückenbeschwerden, segmental einschießende Schmerzen und ein radikuläres Verteilungsmuster der motorischen und sensiblen Ausfälle. Bei der Poliomyelitis sind Sensibilitätsstörungen nicht auf das Versorgungsgebiet eines peripheren Nerven beschränkt. Beim Herpes zoster - mit Hautbläschen am Unterschenkel und Fuß - sind die Reiz- und Ausfallserscheinungen radikulär verteilt. - Bei den Fällen 104 - 106 ergaben sich für derartige Erkrankungen keine Anhaltspunkte.

Schädigungen des N. femoralis kommen zum Beispiel bei Becken- und Oberschenkelbrüchen, bei Schußverletzungen und bei Aneurysmen der A. femoralis vor. Schädigungen dieses Nerven durch Weichteilblutungen, die im Verlaufe einer Antikoagulantien-Therapie auftreten (Fall 107), werden in der Literatur nicht beschrieben.

Bei Fall 107 wurde die antithrombotische Therapie zwar überwacht, doch sind die Quick-Werte zur Zeit der Komplikation unbekannt. Es läßt sich daher nicht beurteilen, ob das Ausmaß der Gerinnungshemmung das Auftreten der Weichteilblutungen mit nachfolgender Femoralislähmung beeinflußt hat.

Während einer Marcumar-Behandlung traten nach der dritten intraglutealen Injektion wegen "rheumatischer" Beschwerden starke Schmerzen in den unteren Rückenpartien und im Bereich des linken Oberschenkels sowie ein von der linken Hüftgegend bis zur linken Kniekehle reichendes Hämatom auf. Bei der Aufnahme in die Nervenklinik etwa 6 - 7 Wochen später war die obere Lendenwirbelsäule druck- und klopfschmerzhaft. Die Rückenschmerzen und der Befund an der Wirbelsäule deuten auf einen intraspinalen Prozeß (Tumor, Blutung) bzw. auf einen Bandscheibenvorfall hin. Es waren jedoch keine Querschnittsläsion, insbesondere keine Störungen der vegetativen Funktionen und im Röntgenbild des Beckens keine Veränderungen nachweisbar. Die Lokalisation der Schmerzen im linken Oberschenkel (vom linken Beckenkamm in die Leistenbeuge und weiter auf die Vorder- und Innenseite des linken Oberschenkels bis in die Gegend des Innenknöchels ausstrahlend) widerspricht der vermuteten Tibialisneuralgie. Der N. tibialis setzt den Hauptstamm des N. ischiadicus durch die Kniekehle fort, verläuft also auf der Beugeseite der unteren Extremität. Das ausgedehnte, von der Hüfte bis zur Kniekehle reichende Hämatom könnte auf der Grundlage einer Blutung aus dem Stichkanal bei Hypoprothrombinämie entstanden sein; wie bereits erwähnt, erhielt der Patient drei intragluteale Injektionen. Welches Medikament verabreicht wurde, wird nicht mitgeteilt; da von "rheumatischen" Beschwerden gesprochen wird, könnte es sich um Butazolidin bzw. Irgapyrin gehandelt haben. Der Effekt einer (fraglichen) Nebentherapie auf die Marcumar-Toleranz läßt sich bei Fall 107 nicht beurteilen.

Da die Beugung im Hüftgelenk anscheinend nicht beeinträchtigt wurde, war die Funktion des M. iliopsoas und des M. pectineus intakt. Es ist also eine Schädigung des distalen Abschnitts des linken N. femoralis anzunehmen; diese war inkomplett, da keine Funktionsstörung des M. sartorius vorlag. Der vom N. femoralis innervierte M. quadriceps femoris war bei der Aufnahme in die Nervenklinik paretisch und atrophisch; der Unterschenkel konnte nicht gestreckt werden. Die elektrische Untersuchung und ein Elektromyogramm ergaben eine Schädigung des peripheren motorischen Neurons. Die Pyramidenbahn war intakt. Die Sensibilitätsstörungen entsprachen dem Versorgungsgebiet des N. femoralis und des N. saphenus; es handelte sich um einen sensiblen Defekt vom peripher-neuralen Typ. Die neurologischen Symptome wurden durch einen auf der linken Seite nicht auslösbaren Patellarsehnenreflex vervollständigt.

Im Bereich der linken Leistenbeuge war eine diffuse Resistenz - ein Hämatom - tastbar; dieser Bereich ist als Ort der Nervenläsion anzusehen. Distal vom Ligamentum inguinale stehen drei Äste der A. femoralis bzw. A. profunda femoris (Ast der A. femoralis) in enger räumlicher Beziehung zum N. femoralis: A. circumflexa ilium superficialis sowie R. ascendens und R. descendens der A. circumflexa femoris lateralis; R. ascendens und R. descendens entspringen häufig auch selbständig aus der A. profunda femoris. Die drei genannten Arterien kreuzen den N. femoralis. Durch die Antikoagulantien-Therapie war das Endothel auch dieser Arterien geschädigt. Der Patient war nicht bettlägerig. Durch Bewegung im Hüftgelenk könnte eine Druck- und Zugwirkung (Mikrotraumen) auf die genannten Arterien (oder auf kleinere Äste) ausgeübt und dadurch die Blutung hervorgerufen worden sein. Der Patient verspürte ein Kältegefühl im linken Bein. Außerdem waren die Schmerzen im Bein beim Stehen stärker. Bei Bewegung wurde nun anscheinend eine

bessere Durchblutung und ein Nachlassen der Schmerzen beobachtet; das Hämatom in der Leistenbeuge führte nicht nur zu einer Kompression des N. femoralis, sondern übte wahrscheinlich auch einen Druck auf die A. femoralis aus.

Bei Poliomyelitis, Bandscheibenvorfällen, Herpes zoster und Tumoren im Spinalkanal, die differentialdiagnostisch in Frage kommen, greifen die Paresen meist über das Versorgungsgebiet des N. femoralis hinaus und sind daher von isolierten Schädigungen dieses Nerven abzugrenzen. Symptomatische Neuralgien bzw. Neuritiden des N. femoralis können bei einem Abszeß im Bereich des M. psoas major sowie bei einer Appendizitis vorkommen; hierfür ergab sich jedoch bei dem beschriebenen Fall kein Anhalt.

Schädigungen des Plexus brachialis stellen meistens Dehnungslähmungen dar; hierzu zählen auch die Narkoselähmung und die Geburtslähmung des Kindes. Geschwülste (Pancoast-Tumoren, Carcinommetastasen, Lymphogranulomatose), Aneurysmen der benachbarten Gefäße sowie Halsrippen und andere Mißbildungen können ebenfalls die Plexusstränge schädigen. Schädigungen des Pl. brachialis durch Weichteilblutungen, die im Verlaufe einer Antikoagulantien-Therapie auftreten (Fall 108), werden in der Literatur nicht beschrieben.

Bei dem in der Nervenklinik der Universität München untersuchten Patienten (Fall 108) läßt sich nicht beurteilen, in welchem Ausmaß die Antikoagulantien-Therapie das Auftreten der Weichteilblutungen in beide Oberarme beeinflußt hat, da die Quick-Werte unbekannt sind.

Etwa 4 1/2 Monate nach Auftreten der spontanen Weichteilblutungen registrierte man bei einer neurologischen Untersuchung an der rechten Hand Sensibilitätsausfälle, die dem Versorgungsgebiet des N. medianus entsprachen. Ebenso

beschränkten sich die motorischen Ausfälle auf die vom N. medianus innervierte Muskulatur im Bereich des Unterarms und der Hand. Der Faustschluß an der radialen Seite war mangelhaft; der Daumen befand sich gegenüber dem Zeigefinger in Adduktionsstellung ("Schwur-" bzw. "Affenhandstellung").

Im linken Arm fand man eine distale Plexuslähmung (Klumpke'sche Lähmung). Der M. triceps brachii und die sternokostale Portion des M. pectoralis major waren intakt; die Klumpke'sche Lähmung war also unvollständig. Die Sensibilität war im Bereich des N. radialis, N. ulnaris und N. medianus ausgefallen. Die Beeinträchtigung der Motorik betraf die vom N. radialis innervierten Handstrecker, die überwiegend vom N. medianus innervierten Handbeuger, die vom N. medianus und N. ulnaris innervierte Daumenballenmuskulatur und die vom N. ulnaris innervierten Mm. interossei.

Der Ort der Nervenschädigung kann in beiden Armen im Spatium axillare, jedoch nicht proximal davon gelegen sein, da sich erst im Spatium axillare die Plexusstränge vollständig entflechten. Ein höher gelegenes Hämatom hätte den Plexus brachialis in größerem Ausmaß bzw. vollständig in Mitleidenschaft gezogen. Im rechten Arm lag jedoch eine Medianuslähmung, im linken Arm eine distale Plexusparese vor. In diesem Zusammenhang muß an die häufig zu beobachtenden Variationen im Ursprung und Verlauf besonders des N. medianus erinnert werden. In der Achselhöhle und ihrem Übergangsbereich auf den Oberarm verlaufen Gefäße und Nerven so dicht nebeneinander, daß sogar von einem Gefäßnervenstrang gesprochen wird. Durch Bewegung im Schultergelenk könnten Mikrotraumen auf die Arterien ausgeübt worden sein. Da das Endothel dieser Arterien durch die Antikoagulantien-Therapie geschädigt war, könnten diese Mikrotraumen die Weichteilblutungen verursacht haben. Überdies war der Patient Hypertoniker. In der Axilla

verlaufen zahlreiche kleinere Arterien, die häufig auch Variationen aufweisen*). Die durch die Mikrotraumen betroffenen Arterien lassen sich daher nicht mit Sicherheit feststellen.

Bei Fall 108 bestand kein Horner-Syndrom (Ptosis, Enophthalmus, Miosis), das durch Lähmung des Halssympathicus (zum Beispiel bei Pancoast-Tumor) oder durch Ausschaltung seines Centrum semiovale im unteren Hals- und oberen Brustmark verursacht wird. Auch einem hochsitzenden Halsmarksprozeß widersprechen die neurologischen Ausfallserscheinungen. Eine Halsrippe verursacht ähnliche neurologische Symptome wie in dem beschriebenen Fall, doch stehen hier die durch die Kompression der A. subclavia bedingten Erscheinungen (zum Beispiel Cyanose der Finger, Kältegefühl, Abschwächung des Radialispulses) im Vordergrund. Die beschriebenen Hämatome hätten - besonders bei größerer Ausdehnung - zu ähnlichen Zeichen einer Minderdurchblutung infolge einer Kompression der A. brachialis führen können; in diesem Fall hätte man eine Halsrippe radiologisch ausschließen müssen.

*) Die Armarterie wird im Embryonalstadium doppelt angelegt; die volare Arterie bildet sich normalerweise zurück, kann aber auch bestehen bleiben und zahlreiche Variationen bedingen.

# Z U S A M M E N F A S S U N G

Im allgemeinen Teil werden die Grundzüge der Blutgerinnung, der Thrombogenese, der Therapie mit gerinnungshemmenden Substanzen und der labortechnischen Überwachung dieser Therapie besprochen. - Auf die Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen mit Antikoagulantien wird näher eingegangen. Es wird betont, daß sich ein Hirninfarkt nur schwer und nicht immer mit letzter Sicherheit von einer kleinen intracerebralen Blutung abgrenzen läßt - eine Tatsache, die selbst bei größter Sorgfalt zu folgenschweren Therapiefehlern führen kann. Durch Behandlung der intermittierenden, umschriebenen cerebrovaskulären Insuffizienz mit Antikoagulantien wird die Häufigkeit der cerebralen ischämischen Attacken reduziert; eine Antikoagulantien-Langzeitbehandlung senkt möglicherweise die Zahl der Hirninfarkte. Weniger günstig sind die Ergebnisse bei der Antikoagulantien-Therapie der fortschreitenden cerebralen Thrombose; es läßt sich lediglich sagen, daß die Erkrankung unter Verabreichung gerinnungshemmender Substanzen einen leichteren Verlauf zeigt. Bei Patienten mit cerebraler Thrombose - also bei der Mehrzahl aller Patienten mit cerebralen Gefäßerkrankungen - läßt sich durch eine Antikoagulantien-Therapie weder die Häufigkeit noch die Schwere rezidivierender apoplektischer Insulte günstig beeinflussen. Dagegen wird die Zahl rezidivierender cerebraler Embolien cardialen Ursprungs durch eine Antikoagulantien-Therapie reduziert. - Überleitend auf den speziellen Teil werden die Komplikationen der Antikoagulantien-Therapie unter besonderer Berücksichtigung der durch Cumarin- und Indandion-Derivate verursachten Blutungen erörtert. Die Blutungen lokalisieren sich in pathologisch veränderten Gefäßgebieten; je ausgeprägter dabei die Gefäßwandalteration ist, desto geringere Defekte

im Gerinnungssystem genügen zur Auslösung der Blutung. Die durch die Hypertonie bedingten Gefäßwandveränderungen spielen insbesondere bei der Entstehung einer Hirnblutung als pathogenetisches Moment eine entscheidende Rolle. Andere Ursachen für Gefäßwandläsionen werden diskutiert, wobei auf die durch die Antikoagulantien selbst verursachte Verringerung der Kapillarresistenz besonders hingewiesen wird. Weitere Faktoren, die das Auftreten von Blutungen beeinflussen, sind u.a. die Überwachungstechnik sowie eine eventuelle Nebenmedikation.

Die Häufigkeit der bei Antikoagulantien-Therapie beobachteten intrakraniellen Blutungen liegt durchschnittlich bei 0,37 % (57 intrakranielle Blutungen bei insgesamt 15 315 behandelten Patienten). Bei der Antikoagulantien-Langzeittherapie unter Berücksichtigung der Gesamtbehandlungsdauer aller Patienten kommt es durchschnittlich in 1305,3 Patientenmonaten zu 1 intrakraniellen Blutung (43 intrakranielle Blutungen in 56 130 Patientenmonaten). Insgesamt sind also 100 intrakranielle Blutungen vermerkt, von denen 74 tödlich verliefen. Intrakranielle Blutungen sind - wie Blutungen bei der Antikoagulantien-Therapie überhaupt - am seltensten bei der Prophylaxe bzw. Therapie der Venenthrombose und am häufigsten bei der Behandlung cerebraler Gefäßerkrankungen zu verzeichnen; dies gilt auch für die tödlich verlaufenen intrakraniellen Blutungen.

Aus der Literatur werden 86 Krankheitsfälle, bei denen es im Rahmen einer Antikoagulantien-Therapie zu intrakranieller Blutungen kam, zusammengestellt. 5 gleichartige Fälle aus der Nervenklinik der Universität München werden als eigener Beitrag eingefügt. Etwa die Hälfte der intrakraniellen Blutungen trat bei Patienten über 59 Jahre auf, wobei die Männer gegenüber den Frauen fast um das Doppelte überwiegen. Es werden intracerebrale Blutungen (einschließlich Hirnstammblutungen, Blutungen ins Kleinhirn, petechiale Blutungen und hämorrhagische Hirninfarkte), Subarachnoidalblutunge

Ventrikelblutungen, unilaterale und bilaterale subdurale Hämatome und Blutungen ins Labyrinth beschrieben. Die angeführten intrakraniellen Blutungen können isoliert und - wie Sektionsergebnisse zeigten - miteinander kombiniert auftreten. Eine ausgeprägte Hypokoagulabilität ist nicht Voraussetzung für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen; bereits geringe Gerinnungs- und Gefäßwanddefekte scheinen auszureichen, um eine Blutung in der Schädelhöhle auszulösen. Das Ausmaß der Gerinnungshemmung scheint einen geringen Einfluß auf das Auftreten von intracerebralen Blutungen zu haben; bei übermäßiger Gerinnungshemmung auftretende intracerebrale Blutungen neigen wahrscheinlich zur Ausbreitung in der Schädelhöhle. Jedoch ist dem durch eine Hypertonie verursachten Gefäßwanddefekt als pathogenetischem Faktor beim Zustandekommen einer Hirnblutung eine größere Bedeutung zuzumessen als dem Ausmaß der durch Antikoagulantien induzierten Hypokoagulabilität. Bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatomen ließ sich nur ausnahmsweise eine Hypertonie feststellen. Patienten mit einer cerebralen Gefäßerkrankung sind unter dem Einfluß von Antikoagulantien vorwiegend von intracerebralen und Subarachnoidalblutungen betroffen. - Auch bei Patienten unter Antikoagulantien-Therapie ist eine intrakranielle Blutung von einer thrombotisch bzw. embolisch bedingten Encephalomalacie abzugrenzen. Weiterhin ist eine exakte Differenzierung der verschiedenartigen intrakraniellen Blutungen im Hinblick auf ihre Therapie und Prognose unerläßlich. Vor Beginn der speziellen Therapie muß eine ausreichende Normalisierung des Gerinnungsstatus erfolgen. - Von den insgesamt 91 Patienten mit intrakraniellen Blutungen bei Antikoagulantien-Therapie erlagen 63 der Blutungskomplikation. Besonders ernst ist die Prognose der intracerebralen bzw. cerebralen Blutungen, selbst dann, wenn sie nicht in den Subarachnoidalraum oder in das Ventrikelsystem einbrechen. Blutungen in den Hirnstamm und Ventrikelblutungen zeichnen sich durch einen

akuten, nahezu immer tödlichen Verlauf aus. Von insgesamt 47 von derartigen Blutungskomplikationen betroffenen Patienten starben 42. Die beschriebenen hämorrhagischen Hirninfarkte verliefen alle tödlich. Eine günstigere Prognose haben die Subarachnoidalblutungen und subduralen Hämatome. Die Erfolgsaussichten einer operativen Behandlung der bei einer Antikoagulantien-Therapie beobachteten unilateralen subduralen Hämatome sind mäßig; eine günstige Prognose haben die operativ behandelten bilateralen subduralen Hämatome.

In der Literatur wird über 13 Patienten berichtet, bei denen es im Verlaufe einer Antikoagulantien-Therapie zu intraspinalen Blutungen (epidurale, subdurale, subarachnoidale und intramedulläre Blutungen) kam. Wie bei den intrakraniellen Blutungen sind auch hier die höheren Altersgruppen am stärksten betroffen. Bei nahezu der Hälfte der Patienten lag eine übermäßige Gerinnungshemmung vor, doch lassen die wenigen Fälle keine Schlüsse hinsichtlich des Einflusses der Gerinnungshemmung auf das Auftreten von intraspinalen Blutungen bzw. ihre Prognose zu. In einigen Fällen kann jedoch eine ausgeprägte Hypokoagulabilität als Ursache der Blutungskomplikation angesehen werden. Bei der Entstehung akuter, nicht traumatischer spinaler epiduraler Blutungen spielen Anomalien des epiduralen Venengeflechts in Verbindung mit einer Änderung der Blutstromverhältnisse infolge einer körperlichen Anstrengung eine Rolle; durch die Gerinnungshemmung könnte die Hämostase verhindert bzw. verzögert werden. Eine Hypertonie scheint als pathogenetisches Moment in den Hintergrund zu treten. - Im Hinblick auf die Therapie und Prognose der intraspinalen Blutungen ist eine exakte Diagnostik erforderlich. Bei Behandlung der spinalen epiduralen Hämatome ist nach ausreichender Normalisierung des Gerinnungsstatus die Laminektomie die Therapie der Wahl. Von den insgesamt 13 Patienten wurden 2 (operierte Patienten mit spinalem epi-

duralem Hämatom) wiederhergestellt und 9 gebessert. Bei 2 Patienten war der Verlauf tödlich; kein Patient mit spinalem epiduralem Hämatom starb an den unmittelbaren Folgen der Blutung.

Nach den spärlichen Literaturangaben schwankt die Häufigkeit von Blutungen, die durch Antikoagulantien an peripheren Nerven verursacht werden, zwischen 0,37 % und 1,1 %.

3 im Rahmen einer Antikoagulantien-Therapie aufgetretene Fälle mit Schädigungen des N. ischiadicus werden in der Literatur beschrieben; die Nervenläsionen wurden durch Weichteilblutungen bzw. in einem Fall wahrscheinlich durch eine Blutung in die Nervenscheide verursacht. In der Nervenklinik der Universität München beobachtete man im Verlaufe einer Antikoagulantien-Therapie 2 Fälle mit Schädigung peripherer Nerven infolge Weichteilblutungen. In einem Fall kam es zu einer Schädigung des N. femoralis der linken Seite. Bei dem anderen Patienten handelte es sich um Armnervenschädigungen, die rechts den N. medianus betrafen; links lag eine distale Plexusparese vor. Die übermäßige Gerinnungshemmung in zwei Fällen ist auf eine echte Überdosierung bzw. auf eine Verringerung der Marcumartoleranz durch gleichzeitige Verabreichung eines Breitbandantibiotikums sowie von Phenylbutazon zurückzuführen. Die Weichteilblutungen waren in der Hüft-Gesäßregion - teilweise mit Ausdehnung auf die Streckseite der Untergliedmaße -, in der Leistenbeuge und in den Oberarmen lokalisiert. Ihr Ursprungsort ist an Stellen zu suchen, wo Nerven und Gefäße in enger räumlicher Nachbarschaft verlaufen (Ausgang des kleinen Beckens, Leistenbeuge, Spatium axillare), die andererseits auch Stellen erhöhter mechanischer Beanspruchung darstellen. Unter pathologischen Verhältnissen, wie die durch die Antikoagulantien bewirkte Hypokoagulabilität und Gefäßwandschädigung, kommt ständigen Druck- und Zugwirkungen (Druckwirkung auf die Glutealregion bei bett-

lägerigen Patienten, Bewegungen im Hüft- und Schultergelenk) die Bedeutung von Mikrotraumen auf die entsprechenden Gefäßabschnitte zu. Diese Mikrotraumen könnten die die Blutung auslösende Ursache darstellen. In zwei Fällen könnten vorausgegangene intragluteale Injektionen die Weichteilblutungen ausgelöst haben.

# L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S


(1) ACHENBACH, W.: Anticoagulantien.
In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, hrsg. von H.P. Kuemmerle, A. Senn, P. Rentchnick u. N. Goossens. Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, S. 864.

(2) ALDERMAN, D.B.: Extradural spinal-cord hematoma.
New Engl.J.Med. 255: 839 (1956).

(3) ALLEN, A.W., in der Diskussion zu (88).

(4) ALLEN, A.W., R.R. LINTON u. G.A. DONALDSON: Venous thrombosis and pulmonary embolism.
J.Amer.Med.Ass. 133: 1268 (1947).

(5) ALLEN, E.V.: The clinical use of anticoagulants.
J.Amer.Med.Ass. 134: 323 (1947).

(6) ALLEN, E.V., N.W. BARKER u. J.M. WAUGH: A preparation from spoiled sweet clover - [3,3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin)] which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood.
J.Amer.Med.Ass. 120: 1009 (1942).

(7) ALLEN, E.V., E.A. HINES, W.F. KVALE u. N.W. BARKER: The use of Dicumarol as an anticoagulant.
Ann.Intern.Med. 27: 371 (1947).

(8) AMERY, A., J. VERMYLEN, H. MAES u. M. VERSTRAETE: Further experience with streptokinase as thrombolytic agent.
Acta haematol. 31: 103 (1964).

(9) ANDERSEN, A.H.: Et dödsfald efter dikumarolbehandling i praksis.
Ugeskr.laeger 115: 1621 (1953).

(10) ARIEFF, A.J. u. S.W. PYZIK: Paraplegia following excessive bishydroxycoumarin (Dicumarol) therapy.
Arch.Neurol.Psychiat. 71: 517 (1954).

(11) AKING, C.D., zit. nach (2).

(12) ARTZ, C.P., M. MARTIN u. R.S. McCLEERY: Disadvantages of Dicumarol with special reference to therapeutic inadequacies.
Amer.J.Surg. 77: 47 (1949).

(13) BAKER, A.B., E. DAHL u. B. SANDLER: Cerebrovascular disease - Etiologic factors in cerebral infarction.
Neurology 13: 445 (1963).

(14) BAKER, R.N.: An evaluation of anticoagulant therapy in the treatment of cerebrovascular disease - Report of the Veterans Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, Neurology Section.
Neurology 11 (No. 4, Part 2): 132 (1961).

(15) BAKER, R.N., J.A. BROWARD, H.C. FANG, C.M. FISHER, S.N. GROCH, A. HEYMAN, H.R. KARP, E. McDEVITT, P. SCHEINBERG, W. SCHWARTZ u. J.F. TOOLE: Anticoagulant therapy in cerebral infarction - Report on cooperative study. Neurology 12: 823 (1962).

(16) BARRON, K.D. u. G. FERGUSSON: Intracranial hemorrhage as a complication of anticoagulant therapy. Neurology 9: 447 (1959).

(17) BAY, E.B., W.R. ADAMS, R.J. JONES, R.G. PAGE u. M. SEIDE: The use of anticoagulant drugs in ambulatory patients. Circulation 9: 741 (1954).

(18) BEAMISH, R.E. u. V.M. STORRIE: Impending myocardial infarction - Recognition and management. Circulation 21: 1107 (1960).

(19) BELLER, F.K.: Überwachung gerinnungshemmender Maßnahmen. In (123), S. 404.

(20) BELLER, F.K. u. E. MAMMEN: Der Angriffspunkt der seltenen Erden Neodym im Gerinnungssystem. Arch.Gynäkol. 187: 319 (1956).

(21) BERGHOFF, A. u. H. GLATZEL: Experimentelle Beiträge zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit gerinnungsphysiologischer Untersuchungsmethoden. Thrombos.Diathes.haemorrh. 9: 132 (1963).

(22) BJERKELUND, C.J.: The effect of long term treatment with Dicoumarol in myocardial infarction. Acta med.Scand. 158: Suppl. 330 (1957).

(23) BORCHGREVINK, C.F. u. L.N.W. DAAE: Side-effects of the coumarin and indandione derivatives. In (205), S. 53.

(24) BRUZELIUS, S.: Dicoumarin in clinical use. Acta chir.Scand. 92: Suppl. 100 (1945).

(24a) CAPECI, N.E. u. R.L. LEVY: The influence of anticoagulant therapy on the incidence of thromboembolism, hemorrhage and cardiac rupture in acute myocardial infarction. Amer.J.Med. 26: 76 (1959).

(25) CARTER, A.B.: Immediate treatment of cerebral infarction. Lancet I: 345 (1960).

(26) CARTER, A.B.: Anticoagulant treatment in progressing stroke. Brit.Med.J. II: 70 (1961).

(27) CLOWARD, R.B. u. E.T. YUHL: Spontaneous intraspinal hemorrhage and paraplegia complicating Dicumarol therapy. Neurology 5: 600 (1955).

(28) CONRAD, F.G. u. N.O. ROTHERMICH: A clinicopathological study of acute myocardial infarction and the role of anticoagulation therapy.
Arch.Intern.Med. 103: 421 (1959).

(29) COSGRIFF, S.W., R.J. CROSS u. D.V. HABIF: Excessive hypoprothrombinemia due to "Dicumarol".
J.Amer.Med.Ass. 138: 405 (1948).

(30) DAVIE, E.W. u.O.D. RATNOFF: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.
Science 145: 1310 (1964).

(31) DEDICHEN, J.: Long term anticoagulant treatment of cardiovascular disorders with Phenylindandione (PID - Trombantin).
Scand.J.clin.Lab.Invest. 5: 324 (1953).

(32) DEUTSCH, E.: Gerinnungsphysiologie.
In (123), S. 73.

(33) DEUTSCH, E. u. M. Fischer: Bericht über das erste Jahr der Tätigkeit des Wiener Thrombosedienstes.
In (204), S. 81.

(34) DUFF, I.F., J.W. LINMAN u. R. BIRCH: The administration of heparin.
Surg.Gynecol.Obstetr. 93: 343 (1951).

(35) DUFF, I.F. u. W.H. SHULL: Fatal hemorrhage in Dicumarol poisoning.
J.Amer.Med.Ass. 139: 762 (1949).

(36) EDITORIAL: Anticoagulants as a cause of hemorrhage.
J.Amer.Med.Ass. 144: 1466 (1950).

(37) EGLI, H.: Zur Physiologie der Blutgerinnung.
Dtsch.med.Wschr. 84: 2290 (1959).

(38) EGLI, H.: Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
In (204), S. 89.

(39) EISENBERG, M.M.: Bishydroxycoumarin toxicity - Some physiological aspects and report of a death from spontaneous subdural hematoma.
J.Amer.Med.Ass. 170: 2181 (1959).

(40) EYSHOLDT, K.G.: Gefahren der Thrombocidbehandlung.
Medizinische 1952: 346.

(41) FEARNLEY, G.R. u. J. FERGUSON: Arteriovenous difference in natural fibrinolysis.
Lancet II: 1040 (1957).

(42) FISHER, C.M.: The use of anticoagulants in cerebral thrombosis.
Neurology 8: 311 (1958).

(43) FISHER, C.M.: Anticoagulant therapy in cerebral thrombosis and cerebral embolism - A national cooperative study, interim report.
Neurology 11 (No. 4, Part 2): 119 (1961).

(44) FOLEY, W.T., zit. nach (16).

(45) GILCHRIST, A.R. u. J.A. TULLOCH: Anticoagulants in coronary disease.
Brit.Med.J. II: 720 (1954).

(46) GOLD, E.M.: Spontaneous spinal epidural hematoma.
Radiology 80: 823 (1963).

(47) GOOSSENS, N.: Antikoagulantien-Langzeitbehandlung der arteriellen Durchblutungsstörungen.
In (204), S. 53.

(48) GOOSSENS, N.: Kurzbericht über Langzeitbehandlungen bei arteriellen Durchblutungsstörungen in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München.
In (204), S. 93.

(49) GRIPE, R.P., zit. nach (16).

(50) GROCH, S.N.: Discussion on anticoagulant therapy.
Neurology 11 (No. 4, Part 2): 141 (1961).

(51) GROCH, S.N., L.J. HURWITZ, E. McDEVITT u. I.S. WRIGHT: Problems of anticoagulant therapy in cerebrovascular disease.
Neurology 9: 786 (1959).

(52) GROCH, S.N., E. McDEVITT u. I.S. WRIGHT: A long-term study of cerebral vascular disease.
Ann.Intern.Med. 55: 358 (1961).

(53) GROSS, R., W. HARTL, G. KLOSS u. B. RAHN: Thrombolyse durch Infusionen hochgereinigter Streptokinase.
Dtsch.med.Wschr. 85: 2129 (1960).

(54) GROSS, R. u. G. KLOSS: Klinischer Bericht über die Anwendung von Streptase.
Behringwerk-Mitteilungen 41: 123 (1962).

(55) GROSS, R. u. D. VOSS: Blutgerinnungskontrollen bei der ambulanten Anwendung von Antikoagulantien.
In (204), S. 27.

(56) HANSTED, Chr.: Letal subarachnoidalblödning under heparin-dicumarolbehandling.
Nord.Med. 44: 1879 (1950).

(57) HARDEGG, W., H. HARTERT u. C. HIERONYMI: Gerinnungsaktivität und Toxicität bei Heparinen und Heparinoiden.
Klin.Wschr. 35: 778 (1957).

(58) HARTERT, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.
Klin.Wschr. 26: 577 (1948).

(59) HARTERT, H.: Die Thrombelastographie.
Z.ges.exp.Med. 117: 189 (1951).

(60) HARTERT, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie.
Dtsch.Arch.klin.Med. 199: 284 (1952).

(61) HARTERT, H.: Indikation der Thromboembolieprophylaxe durch das Thrombelastogramm. Münch.med.Wschr. 95: 1108 (1953).

(62) HARTERT, H.: Pathophysiologie der Thrombose. In: Hämostase - Thrombogenese - Pharmakologisch wirksame Gerinnungsprodukte, hrsg. von S. Witte. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1963, S. 149.

(63) HARTERT, H. u. H.G. LASCH: Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg. In (204), S. 101.

(64) HARVALD, B., T. HILDEN u. E. LUND: Long-term anticoagulant therapy after myocardial infarction. Lancet II: 626 (1962).

(65) HIILESMAA, V. u. H. ZILLIACUS: Blutungen in der Geburtshilfe. In (205), S. 147.

(66) HILL, A.B., J. MARSHALL u. D.A. SHAW: A controlled clinical trial of long-term anticoagulant therapy in cerebrovascular disease. Quart.J.Med., N.S. 29: 597 (1960).

(67) HILL, A.B., J. MARSHALL u. D.A. SHAW: Cerebrovascular disease - Trial of long-term anticoagulant therapy. Brit.Med.J. II: 1003 (1962).

(68) HÖRDER, M.H. u. G. WINCKELMANN: Die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. In (204), S. 103.

(69) HOLUB, K.: Hirnblutung und Blutgerinnungsstörung. Zbl.Chir. 87: 121 (1962).

(70) HOWELL, W.H.: The condition of the blood in hemophilia, thrombosis and purpura. Arch.Intern.Med. 13: 76 (1914).

(71) HUEBER, E.F.: Über die prophylaktische Behandlung mit Antikoagulantien. Wien.klin.Wschr. 73: 293 (1961).

(72) JCHOW, R. u. H.A. THIES: Über Dicumarinintoxikation. Med.Klin. 45: 1161 (1950).

(73) JORPES, J.E., zit. nach (107).

(74) JORPES, J.E.: Die Behandlung der Thrombose mit gerinnungshemmenden Mitteln. Ergebn.inn.Med.Kinderheilk., N.F. 2: 6 (1951).

(75) JÜRGENS, J.: Kontrolle der Antikoagulantientherapie mit dem Heparinoid-Toleranztest. Thrombos.Diathes.haemorrh. 8: 342 (1962).

(76) JÜRGENS, J.: Nebenwirkungen der Heparinoide. In (205), S. 21.

(77) JÜRGENS, R.: Pharmakologische Beeinflussung der Blutgerinnung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Pathol.Pharmakol. 222: 107 (1954).

(78) KAPLAN, L.I. u. P.G. DENKER: Acute non-traumatic spinal epidural hemorrhage.
Amer.J.Surg. 78: 356 (1949).

(79) KEYES, J.W., E.H. DRAKE u. F.J. SMITH: Survival rates after acute myocardial infarction with long-term anticoagulant therapy.
Circulation 14: 254 (1956).

(80) KOLLER, F.: Is Hemophilia a nosologic entity?
Blood 9: 286 (1954).

(81) KOLLER, F.: Die Entstehung der Thrombose und ihre Beziehung zu Veränderungen der Plasma-Eiweißkörper.
Regensburger Jb.ärztl.Fortbild. 9: 145 (1961).

(82) KOLLER, F.: Pathologische Veränderungen der Blutgerinnung bei thrombotischen Erkrankungen.
Klin.Mbl.Augenheilk. 144: 161 (1964).

(83) KUZNETSOW, N.D., zit. nach (170).

(84) LAKI, K., J.A. GLADNER u. J.E. FOLK: Some aspects of the fibrinogen-fibrin transition.
Nature 187: 758 (1960).

(85) LASCH, F.: Der "akute abdominelle Symptomenkomplex" als Frühzeichen einer Blutung in die Bauchorgane bei der Antikoagulansbehandlung.
Wien.klin.Wschr. 73: 745 (1961).

(86) LASCH, H.G. u. L. ROKA: Zur Prothrombinbildung in der Leber.
Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 294: 30 (1953).

(87) LEE, R.I. u. P.D. WHITE: A clinical study of the coagulation time of blood.
Amer.J.med.Sci. 145: 495 (1913).

(88) LILLY, G.D. u. R.M. LEE: Complications of anticoagulant therapy.
Surgery 26: 957 (1949).

(89) LOELIGER, E.A., B. v.d. ESCH, C. CLITERHAAR, ROMENY-WACHTER u. H.L. BOOIJ: Factor VII - Its turnover rate and its possible role in thrombogenesis.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 4: 196 (1960).

(90) LOELIGER, E.A., B. van der ESCH, M.J. MATTERN u. A.S.A. den BRABANDER: Behaviour of factors II, VII, IX, and X during long-term treatment with coumarin.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 9: 74 (1963).

(91) LOELIGER, E.A. u. A. HENSEN: Grundlagen erfolgversprechender Langzeitbehandlung mit Cumarin. In (204), S. 111.

(92) LOELIGER, E.A., A. HENSEN, M.J. MATTERN u. H.C. HEMKER: Behaviour of factors II, VII, IX and X in bleeding complications during long-term treatment with coumarin. Thrombos.Diathes.haemorrh. 10: 278 (1963).

(93) LÜSCHER, E.F.: Biochemische Eigenschaften und physiologische Bedeutung der Blutplättchen. Schweiz.med.Wschr. 89: 1021 (1959).

(94) MACFARLANE, R.G.: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature 202: 498 (1964).

(95) MacMILLAN, R.L. u. K.W.G. BROWN, zit. nach (16).

(96) MANCHESTER, B. u. B. RABKIN: The control of Dicumarol therapy in myocardial infarction by a simple blood prothrombin test. Circulation 10: 691 (1954).

(97) MARBET, R. u. A. WINTERSTEIN: Der Heparintoleranztest. Ärztl.Forsch. 9: I/460 (1955).

(98) MARQUARDSEN, J. u. B. de FINE OLIVARIUS: Complications of anticoagulant therapy in cerebral apoplexy. Nord.Med. 65: 439 (1961), ref.: Zbl.ges.Neurol.Psychiat. 163: 165 (1961).

(99) MARSHALL, J. u. E.H. REYNOLDS: Withdrawal of anticoagulants from patients with transient ischaemic cerebrovascular attacks. Lancet I: 5 (1965).

(100) MARSHALL, J. u. D.A. SHAW: Anticoagulant therapy in cerebrovascular disease. Proc.Roy.Soc.Med. 52: 547 (1959).

(101) MARSHALL, J. u. D.A. SHAW: Anticoagulant therapy in acute cerebrovascular accidents. Lancet I: 995 (1960).

(102) MARTELLI, F., zit. nach (16).

(103) MARX, R.: Zum Problem der Existenz mehrerer, im Serum nach der Blutgerinnung restierender Faktoren der Blutthrombokinasebildung. Klin.Wschr. 33: 139 (1955).

(104) MARX, R.: Wirkungen und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandionderivaten. In (204), S. 11.

(105) MARX, R.: Kurzbericht über die Langzeittherapie mit Antikoagulantien. In (204), S. 121.

(106) MATIS, P.: Marcumar [3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin], ein neues Superdicumarol. Ärztl.Forsch. 7: I/298 (1953).

(107) MATIS, P.: Gerinnungshemmende Maßnahmen. In (123), S. 317.

(108) MATIS, P.: Toleranzänderungen (Effekte von Nebenmedikamenten) bei langzeitiger Antikoagulantienbehandlung. In (204), S. 33.

(109) MATIS, P., P. KONOLD, W. MAYER u. G. LIEBALDT: Vasoaktive Wirkungen der Antikoagulantien und Fibrinolytika. In (205), S. 109.

(110) MATIS, P. u. W. MAYER: Zur Thrombosetherapie und -prophylaxe mit dem Heparinoid Thrombocid. Zbl.Chir. 82: 875 (1957).

(111) McDEVITT, E., S.A. CARTER, B.W. GATJE, W.T. FOLEY u. I.S. WRIGHT: Use of anticoagulants in treatment of cerebral vascular disease. J.Amer.Med.Ass. 166: 592 (1958).

(112) McDEVITT, E., S.N. GROCH u. I.S. WRIGHT: A cooperative study of cerebrovascular disease - Methodology and a preliminary report on the use of anticoagulants. Circulation 20: 215 (1959).

(113) MERSKEY, C. u. A. DRAPKIN: Anticoagulant therapy. Blood 25: 567 (1965).

(114) MERZ, W.R.: Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulantien. Karger, Basel-New York 1950, S. 84.

(115) MEYER, J.S., J. GILROY, M.I. BARNHART u. J.F. JOHNSON: Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. Neurology 13: 927 (1963).

(116) MICHAELS, M.M.: Bleeding from occult tumors during anticoagulant therapy. Circulation 25: 804 (1962).

(117) MICKERSON, J.N.: Haemorrhage during Phenindione therapy. Brit.Med.J. I: 1522 (1958).

(118) MILLIKAN, C.H.: Role of anticoagulants in the treatment of cerebrovascular disease. Amer.J.Med. 33: 731 (1962).

(119) MILLIKAN, C.H., R.G. SIEKERT u. J.P. WHISNANT: Anticoagulant therapy in cerebral vascular disease. J.Amer.Med.Ass. 166: 587 (1958).

(120) MILLIKAN, C.H., R.G. SIEKERT u. J.P. WHISNANT: The clinical pattern in certain types of occlusive cerebrovascular disease. Circulation 22: 1002 (1960).

(121) MORAWITZ, P.: Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebn.Physiol. 4: 307 (1905).

(122) NAEGELI, Th. u. P. MATIS: Thrombose - Thrombosekrankheit. In (123), S. 261.

(123) NAEGELI, Th., P. MATIS, R. GROSS, H. RUNGE u. H.W. SACHS (Hsgb.): Die thromboembolischen Erkrankungen. 2. Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1960.

(124) NATHANSON, M., H. CRAVIOTO u. B. COHEN: Subdural hematoma related to anticoagulation therapy. Ann.Intern.Med. 49: 1368 (1958).

(125) NICHOL, E.S. u. J.F. BORG: Long-term Dicumarol therapy to prevent recurrent coronary artery thrombosis. Circulation 1: 1097 (1950).

(126) NICHOL, E.S., J.N. KEYES, J.F. BORG, T.J. COOGAN, J.J. BOEHRER, W.L. MULLINS, T. SCOTT, R. PAGE, G.C. GRIFFITH u. E. MASSIE: Long-term anticoagulant therapy in coronary atherosclerosis. Amer.Heart J. 55: 142 (1958).

(127) OLWIN, J.H. u. O. PAUL: Long term anticoagulant therapy. Surg.Gynecol.Obstetr. 105: 61 (1957).

(128) OWREN, zit. nach (23).

(129) OWREN, P.A.: Prothrombin and accessory factors. Amer.J.Med. 14: 201 (1953).

(130) OWREN, P.A.: Long term anticoagulant therapy in coronary artery disease. Schweiz.med.Wschr. 84: 822 (1954).

(131) OWREN, P.A.: Thrombotest - A new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet II: 754 (1959).

(132) OWREN, P.A. u. K. AAS: The control of Dicumarol therapy and the quantitative determination of prothrombin and proconvertin. Scand.J.clin.Lab.Invest. 3: 201 (1951).

(133) PAN, A., A.G. ROGERS u. D. PEARLMAN: Subdural hematoma complicating anticoagulant therapy. Canad.Med.Ass.J. 82: 1162 (1960).

(134) PASTOR, B.H., M.E. RESNICK u. T. RODMAN: Serious hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. J.Amer.Med.Ass. 180: 747 (1962).

(135) PATTERSON, J.C. u. J. McLACHLIN: Precipitating factors in venous thrombosis.
Surg.Gynecol.Obstetr. 98: 96 (1954).

(136) PAVLOVSKY, A.: Report of the Sub-Committee on Scheme of Coagulation.
In: Progress in Coagulation, hrsg. von I.S. Wright, F. Koller u. E. Beck.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962, S. 371.

(137) PEARCE, J.M.S., S.S. GUBBAY u. J.N. WALTON: Long-term anticoagulant therapy in transient cerebral ischaemic attacks.
Lancet I: 6 (1965).

(138) PERKINS, J.: Phenindione sensitivity.
Lancet I: 127 (1962).

(139) PERLICK, E.: Zur Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
Z.ges.Inn.Med. 15: 360 (1960).

(140) PEYMAN, M.A.: The significance of hemorrhage during the treatment of patients with the coumarin anticoagulants.
Acta med.Scand. 162: Suppl. 339 (1958).

(141) PRESTON, F.W., W.R. O'CONNOR, Ch.E. THOMPSON u. E.N. CHRISTENSEN: Clinical use of the anti-coagulant Phenylindanedione.
Circulation 6: 515 (1952).

(142) PRILL, A.: Ischiadikuslähmungen als Komplikation unter Antikoagulantienbehandlung.
Med.Welt 1965/6: 307.

(143) QUICK, A.J.: The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origin.
Amer.J.Physiol. 118: 260 (1937).

(144) QUICK, A.J., M. STANLEY-BROWN u. F.W. BANCROFT: A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice.
Amer.J.med.Sci. 190: 501 (1935).

(145) RAINIE, R.C.: Complications of anticoagulant therapy.
New Engl.J.Med. 250: 810 (1954).

(146) RATNOFF, O.D., E.W. DAVIE u. D.L. MALLET: Studies on the action of Hageman factor.
J.clin.Invest. 40: 803 (1961).

(147) RATNOFF, O.D. u. J.M. ROSENBLUM: Role of Hageman factor in the initiation of clotting by glass.
Amer.J.Med. 25: 160 (1958).

(148) REGAN, T.J., K. BINAK, S. GORDON, V. de FAZIO u. H.K. HELLEMS: Myocardial blood flow and oxygen consumption during postprandial lipemia and heparin-induced lipolysis.
Circulation 23: 55 (1961).

(149) REHN, E. u. Th. HALSE: Fünf Jahre postoperative Dicumarol-Prophylaxe.
Dtsch.med.Wschr. 74: 1552 (1949).

(150) REPPEL, L.: Antikoagulantien.
Pharmazie 18: 381 (1963).

(151) RODMAN, Th., Ch.S. RYAN, B.H. PASTOR u. W.J. HOLLENDONNER: A comparative study of four prothrombinopenic anticoagulant drugs.
Amer.J.Med. 27: 415 (1959).

(152) ROOS, J.: Blood coagulation as a continuous process.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 1: 471 (1957).

(153) ROUZAUD, M., J.L. NEEL, P. VIALLE u. A. GOUAZÉ: Deux cas d'hématomes sous-duraux aigus au cours de traitements anticoagulants.
Rev.neurol. 103: 58 (1960).

(154) SACHS, H.W.: Morphologie der Thrombose und Embolie.
In (123), S. 165.

(155) SCARRONE, L.A., D.F. BECK u. I.S. WRIGHT: Comparative evaluation of tromexan and dicumarol in the treatment of thromboembolic conditions - based on experience with 514 patients.
Circulation 6: 489 (1952).

(156) SCHARPFF, E.: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien in der Praxis.
In (204), S. 165.

(157) SCHIFFMAN, S., S.I. RAPAPORT u. M.J. PATCH: The identification and synthesis of activated Plasma Thromboplastin Component (PTC').
Blood 22: 733 (1963).

(158) SCHMIDT, H. u. R. MARX: Zur Frage der Kapillarschädigung unter Dicumaroltherapie und deren Beeinflussung durch Rutinion.
Med.Klin. 1951: 812.

(159) SCHMUTZLER, R.: Nebenwirkungen der Fibrinolytika.
In (205), S. 99.

(160) SEEGERS, W.H.: Basic enzymology of blood coagulation.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 14: 213 (1965).

(161) SEITZ, R. u. E. SEEBERGER: Blutung durch Antikoagulantien als diagnostischer Wegweiser.
Medizinische 1957: 358.

(162) SEVITT, S. u. D. INNES: Prothrombin-time and thrombotest in injured patients on prophylactic anticoagulant therapy.
Lancet I: 124 (1964).

(163) SHAPIRO, C.M., R. LISKER, A.M LICHTMAN u. A.M. JOSEPHSON: Comparative clinical study of Coumadin Sodium and Dicumarol in patients with thromboembolic diseases.
Amer.Heart J. 55: 66 (1958).

(164) SHLEVIN, E.L. u. M. LEDERER: Uncontrollable hemorrhage after Dicumarol therapy with autopsy findings.
Ann.Intern.Med. 21: 332 (1944).

(165) SIEKERT, R.G., C.H. MILLIKAN u. J.P. WHISNANT: Anticoagulant therapy in intermittent cerebrovascular insufficiency.
J.Amer.Med.Ass. 176: 19 (1961).

(166) SILVERSTEIN, A.: Intracranial hemorrhage in patients with bleeding tendencies.
Neurology 11: 310 (1961).

(167) SMITH, R., T. RODMAN u. B.H. PASTOR: A comparative study of prothrombinopenic anticoagulant drugs.
J.Amer.Med.Ass. 174: 1917 (1960).

(168) SONNENBERG, P. u. H. ZAPFE: Nutzen und Gefahren der Behandlung des frischen Myocardinfarktes mit Antikoagulantien.
Dtsch.med.Wschr. 80: 1876 (1955).

(169) SOULIER, J.P.: Natural Inhibitors.
In: Progress in Coagulation, hrsg. von I.S. Wright, F. Koller u. E. Beck.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962, S. 38.

(170) SPURNY, O.M., S. RUBIN, J.W. WOLF u. W.Q. WU: Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy.
Arch.Intern.Med. 114: 103 (1964).

(171) STAMM, H.: Erhöhte Kapillardurchlässigkeit bei Antikoagulantientherapie und beim posthrombotischen Syndrom.
Ther.Umsch. 14: 144 (1957).

(172) STAMM, H.: Nebenwirkungen der Heparine.
In (205), S. 9.

(173) STEPHENS, C.A.L., Jr.: Anticoagulant therapy in private practice.
Circulation 9: 682 (1954).

(174) STERN, S. u. O.H. DRESKIN: Bleeding from occult disease during anticoagulant therapy.
Angiology 8: 337 (1957).

(175) SUZMAN, M.M., H.D. RUSHIN u. B. GOLDBERG: An evaluation of the effect of continuous long-term anticoagulant therapy on the prognosis of myocardial infarction.
Circulation 12: 338 (1955).

(176) THIES, H.A.: Postoperative Blutungen durch Antikoagulantien.
Chirurg 28: 196 (1957).

(177) THIES, H.A.: Prophylaxe und Therapie mit Antikoagulantien.
Blut 8: 515 (1962).

(178) THIES, H.A.: Effects secondaires des anticoagulants. Médecine et Hygiène 20: 793 (1962).

(179) THIES, H.A.: Kurzbericht über die Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien.
In (204), S. 143.

(180) THIES, H.A., G. RODEWALD u. H.J. HOFFHEINZ: Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika in der Chirurgie.
In (205), S. 133.

(181) TULLOCH, J. u. I.S. WRIGHT: Long-term anticoagulant therapy.
Circulation 9: 823 (1954).

(182) UHLMANN, G.: Blutungen in der Gynäkologie nach Anwendung von Antikoagulantien.
In (205), S. 141.

(183) VANDER VEER, J.B., E.H. FUNK, Jr., F.R. BOYER u. E.A. KELLER: Clinical evaluation of Ethyl Biscoumacetate (Tromexan).
Amer.J.Med. 14: 694 (1953).

(184) VASTOLA, E.F. u. A. FRUGH: Anticoagulants for occlusive cerebrovascular lesions.
Neurology 9: 143 (1959).

(185) WAALER, B.A.: The effect of permanent anticoagulant therapy on symptomes and mortality in angina pectoris.
Acta med.Scand. 157: 289 (1957).

(186) WAALER, B.A.: Simultaneous contribution to the formation of thrombin by intrinsic and extrinsic blood clotting systems.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 9: 322 (1957).

(187) WALTHER, G. u. E. VOLHARD: Die Normalwerte der Thrombelastographie im Vollblut.
Medizinische 1955: 651.

(188) WEIGERT, M.: Akutes spinales, epidurales Hämatom als Folge von Behandlung mit Antikoagulantien.
Nervenarzt 32: 85 (1961).

(189) WEIGLE, E.H.: Pregnancy complicated by subarachnoid hemorrhage following anticoagulant therapy of subacute bacterial endocarditis.
Amer.J.Obstetr.Gynecol. 69: 888 (1955).

(190) WELLS, C.E.: Cerebral embolism - The natural history, prognostic signs, and effects of anticoagulation.
Arch.Neurol.Psychiat. 81: 667 (1959).

(191) WELLS, C.E. u. D. URREA: Cerebrovascular accidents in patients receiving anticoagulant drugs.
Arch.Neurol. 3: 553 (1960).

(192) WESELEY, A.C., M.I. NEUSTADTER u. W. LEVINE: Massive intraperitoneal hemorrhage of ovarian follicular origin during anticoagulant therapy. Amer.J.Obstetr.Gynecol. 73: 683 (1957).

(193) WESSLER, S., S.M. REIMER u. D.G. FREIMAN: Thrombosis inducing factors in serum. In: New blood clotting factors, hrsg. von I.S. Wright, F. Koller u. F. Streuli. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1960, S. 201.

(194) WHALEY, R.L. u. D.W. LINDNER, zit. nach (170).

(195) WIENER, L.M. u. M. NATHANSON: The relationship of subdural hematoma to anticoagulant therapy. Arch.Neurol. 6: 282 (1962).

(196) WINER, B.M., S. HORENSTEIN u. A.M. STARR: Spinal epidural hematoma during anticoagulant therapy. Circulation 19: 735 (1959).

(197) WITTE, S.: Physiologie und Pathologie des Thrombins. Fol.haematol., N.F. 6: 94 (1961).

(198) WITTE, S.: Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika in der inneren Medizin. In (205), S. 123.

(199) WRIGHT, I.S.: Die Nomenklatur der Blutgerinnungsfaktoren. Blut 7: 509 (1961).

(200) WRIGHT, I.S. u. E. McDEVITT: Cerebral vascular diseases - Their significance, diagnosis and present treatment, including the selective use of anticoagulant substances. Ann.Intern.Med. 41: 682 (1954).

(201) WRIGHT, L.T. u. M. ROTHMAN: Deaths from Dicumarol. Arch.Surg. 62: 23 (1951).

(202) ZATZ, L.M., A.M. IANNONE, P.B. ECKMAN u. S.P. HECKER: Observations concerning intracerebral vascular occlusions. Neurology 15: 389 (1965).

(203) ZUKSCHWERDT, L. u. H.A. THIES: Die Thromboembolie unter besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe und Therapie mit Antikoagulantien. Dtsch.med.Wschr. 83: 1001 (1958).

(204) ZUKSCHWERDT, L. u. H.A. THIES (Hsgb.): Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien - VI. Hamburger Symposion über Blutgerinnung. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964.

(205) ZUKSCHWERDT, L. u. H.A. THIES (Hsgb.): Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika - VII. Hamburger Symposion über Blutgerinnung. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1965.

# L E B E N S L A U F

Am 6. November 1939 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. Hermann Bernhauer und seiner Ehefrau Erna, geb. Kukule, in Mährisch Neustadt (Sudetenland) geboren. Nach Besuch der Volksschule Eschhofen, Kreis Limburg/Lahn, von 1946 bis 1950 trat ich im Frühjahr 1950 in das Gymnasium in Limburg/Lahn ein. Dort legte ich am 24.2.1959 die Reifeprüfung ab. Das vorklinische Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1959 an der Universität Frankfurt/Main. Nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung in Frankfurt/Main setzte ich das klinische Studium der Medizin im Sommersemester 1962 an der Universität in München fort. Die ärztliche Prüfung legte ich im August 1966 in München ab. Die anschließende Tätigkeit als Medizinalassistent führte mich an das Städtische Krankenhaus Schwäbisch-Gmünd und an das Kreiskrankenhaus Heidenheim, wo ich meine Medizinalassistentenzeit abschließen werde. - Meiner Ehe mit Helga Kaufmann entstammen unsere beiden Söhne Walter und Frank.